

BEHANDLUNG UND BEHANDLUNGSERGEBNISSE
DER MENINGOKOKKEN-MENINGITIS IM KINDESALTER

VON

ROBERT MUTLAK

1966



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554812_0042

BEHANDLUNG UND BEHANDLUNGSERGEBNISSE
DER MENINGOKOKKEN-MENINGITIS IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

ROBERT MUTLAK

aus Beirut/Libanon

MAINZ 1966

Dekan: Professor Dr. G. Korting
Referent: Professor Dr. F.-K. Friederiszick
Korreferent: Professor Dr. U. Köttgen
Tag der mündl. Prüfung: 16. Februar 1966



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz
Kleinoffset-Druckerei

A. Einleitung	1
B. Eigenschaften des Erregers, Pathogenese und Symptomatik	4
1. Ätiologie	4
2. Pathogenese	5
3. Pathologie	5
4. Symptome	6
5. Liquorbefund	6
6. Diagnose	7
C. Erläuterung der statistischen Methoden	7
1. Das X^2 -Verfahren	8
2. Der Binomialtest	9
3. Der Fisher-Test	9
D. Das Auftreten der Meningokokken-Meningitis in Abhängigkeit von	
1. Jahrgang	11
2. Jahreszeit	12
3. Geschlecht	14
4. Alter	15
E. Behandlung der Meningokokken-Meningitis	17
1. Penicillin	18
2. Sulfonamide	20
3. Kombination der Mittel	21
4. Eigene Beobachtungen	21
5. Behandlung der Meningokokken-Meningitis an der Universitäts-Kinderklinik Mainz	21
F. Behandlungsergebnisse der Meningokokken-Meningitis	22
1. Letalität	24
2. Methodik der Katamneseerhebung	37
3. Ergebnisse der Katamneseerhebung	39
4. Die Abhängigkeit der Behandlungsergebnisse von	
a) Art der Therapie	48
b) Alter	49
c) Geschlecht	50
d) Krämpfe	51
e) Beginn der Therapie	51
G. Perakute Meningokokkensepsis	53
H. Zusammenfassung	78
Literatur	81

A. EINLEITUNG

Erst am Anfang des 19. Jahrhunderts wurde die Meningokokken-Meningitis als selbständiges klinisches Krankheitsbild erkannt (Otte (53)). Das seuchenartige Auftreten der Genickstarre wurde im Jahre 1805 von Vieusseux in Genf zum ersten Mal exakt beschrieben - Gehrt (18), Wurm und Walter (66).

Die Krankheit trat aber sicher schon früher auf. Berichte aus vergangenen Jahrhunderten machen es sehr wahrscheinlich, daß die Meningokokken-Meningitis schon im Altertum als epidemieartig auftretende Krankheit verbreitet war. Im Laufe des 19. Jahrhunderts kam es immer wieder in verschiedenen Ländern Europas, z.B. in Deutschland, Frankreich und England, zu kleineren und größeren Epidemien. Besonders ausgeprägt wurde die Krankheit dort beobachtet, wo viele Menschen zusammenlebten, z.B. bei Soldaten in Kasernen und bei Kindern in Internaten (Gehrt (18)).

Heute trägt die Meningokokken-Meningitis ihren Namen Meningitis epidemica eigentlich zu Unrecht, da ein "epidemisches" Auftreten kaum noch beobachtet wird. Dies trifft jedenfalls für unseren Bereich und unsere Beobachtungszeiten zu.

Man teilt die Meningitiden nach dem Liquorbefund in eitrige und nichteitrige (seröse) Meningitiden ein. Die eitrigen Meningitiden zeigen stark getrübbten bis eitrigen Liquor mit massenhaft segmentkernigen Zellen, bis 90 000/3 Zellen und mehr. Bei den nichteitrigen Meningitiden erscheint der Liquor wegen der geringen Pleocytose klar oder opal (Keller und Wiskott (35)).

Im mitteleuropäischen Raum sind Meningokokken die häufigsten Erreger einer eitrigen Meningitis. Aus den USA und Australien wird dagegen berichtet, daß die Influenzabazillen die häufigste Ursache aller eitrigen Meningitiden im Kindesalter sind. Die Meningokokken-Meningitis rückt dort auf den zweiten Platz.

Die häufigste Form unter den eitrigen Meningitiden im Kindesalter ist in Deutschland die Meningokokken-Meningitis. Dies trifft auch für das Mainzer Krankengut zu.

Tabelle 1: Vorkommen der Meningitisfälle nach den drei häufigsten Erregern

Autor	Land	Zeitspanne	Meningo- kokken- Meningitis	Pneumo- kokken- Meningitis	Influenza Meningitis
Verron (64)	Deutschland (Halle)	1931-1960	210	101	35
Scholz (59)	Österreich	1938-1951	170	159	13
Hüther u. Kienitz (30)	Deutschl. (Münster)	1936-1959	145	36	13
Külz (42)	Deutschl. (Rostock)	1955-1959	96	60	30
Mozziconacci u. Girard (50)	Frankreich	1946-1958	90	36	18
Konzert (40)	Österreich	1945-1955	65	35	11
Detmold (10)	Deutschl. (Göttingen)	1948-1953	45	32	20
Desmit (9)	Holland	1949-1954	38	24	31
Heim (25)	Deutschl. (Würzburg)	1955-1958	22	7	3
Cavellat et al. (8)	Frankreich	1951-1957	35	15	-
Koch et al. (39)	USA	1935-1960	165	124	325
Smith (62)	USA	1944-1953	72	41	106
Haggerty u. Ziai (22)	USA	1956-1959	38	20	57
Kneebone (37)	Australien	1953-1959	61	36	67

Tabelle 2: Die eitrigen Meningitiden 1948 - 1962 an der
Universitäts-Kinderklinik Mainz

Meningokokken-Meningitis (davon 17 perakute Meningokokken-sepsis-Fälle)	186 Fälle
Pneumokokken-Meningitis	64 Fälle
Influenza-Meningitis	35 Fälle
Coli-Meningitis	29 Fälle
Eitrige Meningitis ohne Erregernachweis	28 Fälle
Staphylokokken-Meningitis	12 Fälle
Streptokokken-Meningitis	9 Fälle
Listerien-Meningitis	5 Fälle
Klebsiella-Meningitis	3 Fälle
Salmonella-Meningitis	3 Fälle
Enterokokken-Meningitis	2 Fälle
Pyocyaneus-Meningitis	2 Fälle
Proteus-Meningitis	1 Fall

Aus der obenstehenden Tabelle erkennt man, daß die Erkrankungen an Meningokokken-Meningitis weit an der Spitze liegen. Die Zahl der Fälle ist etwa so groß wie die aller anderen eitrigen Meningitiden zusammen.

Verschiebungen in der Häufigkeit der einzelnen Erreger wurden in letzter Zeit auch in Europa angegeben. Ruys (58) - 1956 - berichtet von einem deutlichen Anstieg der Meningokokken-Meningitis-Fälle bei Säuglingen in Amsterdam. Kauthio und Rantasalo (34) - Finnland - berichten in den Jahren 1951 - 1955 über einen Rückgang der Pneumokokken-Meningitis, dagegen über einen Anstieg der Influenza-Meningitis.

Die vorliegende Arbeit stellt sich vor allem die Aufgabe, die Behandlung und Behandlungsergebnisse der Meningokokken-Meningitis im Kindesalter an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik im Zeitraum von 1948 bis 1962 darzustellen.

Zuerst sollen die Eigenschaften des Erregers, Pathogenese und Symptomatik kurz beschrieben werden. Die verwendeten statistischen Methoden werden dann beschrieben. Daran schließt sich eine Darstellung des Auftretens der Meningokokken-Meningitis in Abhängigkeit von Jahrgang, Jahreszeit, Alter und Geschlecht an. Die Behandlung der Meningokokken-Meningitis soll ausführlich dargestellt werden. Eine ausschließlich auf der Letalitätsstatistik beruhende Erfolgsbeurteilung wäre unvollständig. Eine endgültige Beurtei-

lung des Behandlungserfolges ist nur durch katamnestiche Erhebungen möglich. In einem eigenen Kapitel soll untersucht werden, ob die Behandlungsergebnisse der Meningokokken-Meningitis von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Art der Therapie usw. abhängen. Die Beschreibung der perakuten Meningokokken-sepsis-Fälle schließt die Arbeit ab.

B. EIGENSCHAFTEN DES ERREGERS, PATHOGENESE UND SYMPTOMATIK

1. Ätiologie

Der Erreger der Meningokokken-Meningitis ist die *Neisseria meningitidis*. Weichselbaum erkannte im Jahre 1887 als erster diese Tatsache und entdeckte auch den Erreger. Albrecht und Cohn konnten im Jahre 1901 den Erreger im Nasen-Rachen-Raum nachweisen (Gehrt (18)).

Die Meningokokken sind gramnegative, semmelförmige Diplokokken und lagern sich sowohl extra- als auch intrazellulär. Bemerkenswert ist die Pleomorphie seitens der Größe und Anfärbbarkeit. Die einzelnen Kokken der Paare zeigen verschiedene Größen und unterschiedliche Einprägung des Farbstoffs bei im ganzen guter Anfärbbarkeit (Dingle (11)).

Am besten gelingt die Anzüchtung der Meningokokken auf Kochblut-, Traubenzucker- oder Blutagar. Bei geringerer Keimzahl erzielt man mit Aszitesbouillon gute Resultate (Otte (53)). Gegen schädliche Umwelteinflüsse sind die Meningokokken sehr empfindlich. Durch Abkühlung, Austrocknung und Sonnenlicht geht der Erreger leicht zugrunde, so daß in vielen Fällen die bakterioskopische Untersuchung nicht gelingt und das Ergebnis negativ bleibt. Dies muß bei dem Transport in ein bakteriologisches Institut berücksichtigt werden. Am günstigsten ist es, wenn direkt am Krankenbett ein Ausstrich angefertigt und eine Kultur angelegt wird.

Bakteriologisch werden bei den Meningokokken vier Typen unterschieden (Jawetz et al. (33)) - eine Tatsache, die in der Zeit der Serumtherapie eine große Rolle spielte. Heute hat dies keine Bedeutung mehr, weil die Serumtherapie praktisch nicht mehr angewendet wird und die Chemotherapeutika und Antibiotika ohne Unterschied auf alle Typen gleichmäßig einwirken. Die pathogene Wirkung der Meningokokken beruht vornehmlich auf dem Endotoxin, das bei dem Zerfall der Keime freigesetzt wird.

Die Ansteckung bei Meningokokken-Meningitis geschieht durch Übertragung von Mensch zu Mensch, entweder durch direkten Kontakt oder durch Tröpfcheninfektion. Die Übertragungsmöglichkeit durch Gebrauchsgegenstände ist

gering und spielt keine wesentliche Rolle. Die Keimträger können klinisch gesund sein. Sie ahnen selbst nichts von ihrer Infektiosität, so daß die Erkrankung sowohl in ihrer Umgebung als auch bei ihnen selbst ausgelöst werden kann. Die Zahl der Keimträger beträgt in epidemiefreien Zeiten 2 - 10 %, während sie sich in Epidemiezeiten auf 50 - 80 % erhöhen kann (Gehrt (18), Otte (53)). Diesen Prozentsatz fand man z.B. in Internaten und dort, wo viele Menschen miteinander leben. Die Zahlen beruhen auf einer annähernden Schätzung, weil die Untersuchungen von verschiedenen Faktoren, sowohl von seiten des Erregers als auch von seiten der Technik, beeinflußt werden können.

2. Pathogenese

Die erste Ansiedlung der Meningokokken geschieht sicher im Nasen-Rachen-Raum (Haggerty and Ziai (23), Koch et al. (39)) und besonders auf den Rachenmandeln. Als Folge des Infektes kann es dann zu einer Bakteriämie kommen. Die Keime überschwemmen den ganzen Organismus, setzen sich aber mit Vorliebe an den Meningen fest. Ferner können auch Endokard, Lunge, Gelenke, Haut und Nebennieren befallen werden (Levinson (45)). Die Ursache für die Bevorzugung der Meningen ist noch nicht geklärt. Nach dieser Darstellung leuchtet es ein, daß die Meningokokken-Meningitis nach einer Bakteriämie, das heißt einer allgemeinen Infektion durch Meningokokken, entsteht. Die allgemeine Infektion kann so stark vorherrschen, daß die Bakteriämie unmittelbar in eine Sepsis übergeht. In den perakuten Fällen kommt es nicht zur Meningokokken-Meningitis, da der Patient schon vorher an der akut verlaufenden Sepsis verstirbt (Otte (53)).

3. Pathologie

Die weichen Hirnhäute, also die Arachnoidea, die Pia und der von ihnen umhüllte Subarachnoidalraum bilden zusammen ein funktionell einheitliches Organ, in welches der Liquor cerebrospinalis strömt und in dem die Gefäße zum Gehirn und Rückenmark verlaufen. Bei der typischen Meningokokken-Meningitis zeigt sich makroskopisch in den Sulci des Großhirns ein dünnflüssiger, flockiger Eiter, der je nach Dauer des Prozesses eine verschiedene Ausdehnung zeigt. Die stärkste Ansammlung befindet sich in den vorderen Abschnitten der Konvexität. Auch an der Hirnbasis breiten sich größere Mengen aus. Die Hirnwindungen bleiben trotz des Eiters sichtbar. Auch bei längerer Dauer des Prozesses entwickelt sich keine Eiterhaube (Büchner (6)), im Gegensatz zu der Pneumokokken-Meningitis (Hamperl (24)). Mikro-

skopisch findet man im akuten Stadium einen rein leukozytären Eiter, in dem aber bald Lymphozyten erscheinen. Dazu gesellen sich Histiocyten und Makrophagen. Im Verlaufe der Heilung reinigt sich die Konvexität allmählich vom Exsudat. Anschließend bleiben nur noch die basalen Cisternen fleckförmig gelbgrün infiltriert. Wird als Folge der Meningitis eine Lähmung der Hirnnerven festgestellt, so ist diese meistens während der Meningitis durch eine Neuritis der die basalen Cisternen durchlaufenden Nerven entstanden (Büchner (6)).

4. Symptome

Die typischen Symptome der Meningitis beobachtet man in erster Linie bei Klein- und Schulkindern. Bei Säuglingen dagegen sind sie manchmal atypisch und rudimentär, so daß man die Meningitis schwer erkennt (Glanzmann (19), Zischinsky (67)). Es kann dann leicht zur Fehldiagnose kommen. Die Symptome treten plötzlich und akut auf. Das Fieber ist im allgemeinen zwischen 39°C und 41°C. Der Puls ist beschleunigt. Es stellen sich Kopfschmerzen, besonders im frontalen und occipitalen Bereich ein. Außerdem sind Hyperästhesie und Unruhe vorhanden; auch können sich Schmerzen entlang der Wirbelsäule ausdehnen. Krämpfe treten bei 10 - 15% der Fälle auf. Auch Hirnnervensymptome lassen sich oft feststellen. Das Kernig'sche und Brudzinsky'sche Zeichen sind meist positiv. Nackensteifigkeit und Opisthotonus werden in fast allen Fällen beobachtet. Die starke Ausprägung der "Genickstarre" hat dazu geführt, daß die ganze Krankheit so benannt worden ist. Bei Säuglingen findet sich häufig auch eine Vorwölbung der großen Fontanelle (Gehrt (18), Keller und Wiskott (35), Verron (64), Levinson (45), Haggerty and Ziai (33)).

5. Liquorbefund:

Die größte diagnostische Bedeutung kommt der Lumbalpunktion zu. Das Aussehen des Liquors schwankt zwischen leicht getrübt und dick eitrig. Nicht selten hat die Meningokokken-Meningitis auch den Charakter einer serösen Meningitis, d.h. sie kann mit einer verhältnismäßig geringen Zellzahl einhergehen (Fanconi (13), Ross and Stevenson (55)). Der Liquordruck ist meist stark erhöht. Leukocyten sind zu Tausenden vorhanden. Proteine sind bis auf mehrere hundert mg% vermehrt. Zucker kann bis auf 10 mg% vermindert sein, er kann sogar ganz fehlen (Levinson (45)). Die Meningokokken sind im Ausstrich und in der Kultur nachweisbar. Bei der Meningokokken-Meningitis sind im Liquor häufig viele Zellen und wenig Keime vorhanden, wäh-

rend das Verhältnis bei der Pneumokokken-Meningitis umgekehrt zu sein pflegt. Die Verminderung der Zellzahl und der Proteinmenge einerseits und die Vermehrung des Zuckers andererseits zeigen die Besserung des Zustandes an.

6. Diagnose

Sie ist im allgemeinen nicht schwierig und kann häufig bereits bei der Erhebung der Anamnese vermutet werden. Die plötzliche Erkrankung mit Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, dazu der positive Ausfall der Kernig- und Brudzinsky-Zeichen deuten auf Meningitis hin. Hautblutungen sind ein außerordentlich wichtiges klinisches Hinweissymptom für das Vorliegen einer Meningokokken-Meningitis. Ihre Ausdehnung ist sehr unterschiedlich. Von vereinzelten, ganz diskreten Petechien bis zu ausgedehnten flächenhaften Blutungen sind alle Zwischenstufen möglich. Ganz selten können septische Hautblutungen auch bei anderen eitrigen Meningitiden, z.B. Pneumokokken-Meningitis, auftreten; bei der Meningokokken-Meningitis ist ihr Vorhandensein jedoch eher die Regel als die Ausnahme, sie werden in 60% der Fälle beobachtet. Die Diagnose wird schließlich durch den Nachweis von Meningokokken im Ausstrich und in der Kultur gesichert.

C. ERLÄUTERUNG DER STATISTISCHEN METHODEN

Statistische Berechnungen sind sehr wichtig bei der Entscheidung der Frage, ob man eine bestimmte Hypothese annehmen oder ablehnen soll.

Im allgemeinen wird die Fragestellung alternativ formuliert. Die sogenannte Nullhypothese besagt z.B., daß zwischen den Mittelwerten zweier Verteilungen kein ausreichender Unterschied besteht. Die Alternativhypothese dagegen bedeutet, daß zwischen den Mittelwerten ein Unterschied besteht. Man kann nun aufgrund des vorliegenden Materials entweder die Nullhypothese weiterhin beibehalten oder aber die Alternativhypothese annehmen. Trifft man eine solche Entscheidung, so wird man sich in einem gewissen Prozentsatz der Fälle irren.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Annahme der Alternativhypothese wird im folgenden mit P_0 bezeichnet. Wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1 % ist, d.h. $P_0 \leq 0,01$, so spricht man von einem signifikanten Ergebnis. Ist die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 %, aber größer als 1 %, so nennt man das Ergebnis "statistisch auffällig".

Es sollen nun die statistischen Verfahren, die in dieser Arbeit angewandt wurden, etwas näher beschrieben werden.

1. Das χ^2 -Verfahren

Mit dem χ^2 -Verfahren wird die Unabhängigkeit einzelner Merkmale voneinander untersucht. Dabei wird die Nullhypothese zugrunde gelegt, daß zwischen den Merkmalen der "Zeilen" und den Merkmalen der "Spalten" kein Zusammenhang besteht, d.h. daß sich in allen Zeilen und in allen Spalten dieselbe Verteilung wie in den Randsummen findet. Auf Grund dieser Nullhypothese werden aus den Randsummen Erwartungswerte errechnet und mit dem χ^2 -Verfahren wird geprüft, ob die tatsächlich beobachteten Werte nur Zufallsabweichungen von diesem Modell sind. Man nimmt im allgemeinen folgendes Schema an (Koller (38)):

n_{11}	n_{12}	$\dots$	n_{1j}	$\dots$	n_{1k}	$n_{1.}$
n_{21}	n_{22}	$\dots$	n_{2j}	$\dots$	n_{2k}	$n_{2.}$
$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$		$\vdots$	$\vdots$
n_{i1}	n_{i2}	$\dots$	n_{ij}	$\dots$	n_{ik}	$n_{i.}$
$\vdots$	$\vdots$		$\vdots$		$\vdots$	$\vdots$
n_{11}	n_{12}	$\dots$	n_{1j}	$\dots$	n_{1k}	$n_{1.}$
$n_{.1}$	$n_{.2}$	$\dots$	$n_{.j}$	$\dots$	$n_{.k}$	n

$n_{i.}$ sind die Zeilensummen, $n_{.j}$ die Spaltensummen. Bei den Anwendungen in dieser Arbeit lagen immer nur zwei Spalten vor. Die Erwartungswerte für die Unabhängigkeitshypothese errechnen sich zu:

$$(1 a) \quad E_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n}$$

der Wert

$$(1 b) \quad \chi^2 = \sum_{i,j} \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

ist in einer Tabelle unter Berücksichtigung der sogenannten Freiheitsgrade

$$(1\ c) \quad f = (k - 1) (l - 1)$$

aufzusuchen und die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit kann abgelesen werden.

2. Der Binomialtest

Dieses Verfahren bezieht sich auf den Fall, daß nur zwei Ereignisse eintreten können, nämlich A oder B, etwa beim Ziehen einer Kugel aus einer Menge, die nur schwarze und weiße Kugeln enthält. Die Wahrscheinlichkeit des einen Ereignisses A in der Grundgesamtheit sei mit p bezeichnet, die des Alternativereignisses B mit $q = 1 - p$. Man kann nun in einer Stichprobe die Häufigkeit des Auftretens von A bestimmen. Es wären eigentlich so viele Ereignisse A in der Stichprobe zu erwarten, wie der Wahrscheinlichkeit p in der Grundgesamtheit entspricht. Die tatsächlich beobachteten Häufigkeiten werden davon mehr oder weniger abweichen. Wenn die Stichprobe größer als $n = 25$ ist, ergibt sich ein Maß für die Abweichung vom Erwartungswert nach der Formel (Siegel (61)):

$$(2) \quad U = \frac{|x - 0,5| - n \cdot p}{\sqrt{n \cdot p \cdot q}}$$

Dabei ist

x = Anzahl des häufigeren der beiden Ereignisse

n = Gesamtzahl der Beobachtungen.

Die Größe U ist normalverteilt. Man kann daher in einer Tabelle der Normalverteilung die zu U gehörige Irrtumswahrscheinlichkeit ablesen.

3. Der Fisher-Test

Der Fisher-Test überprüft ähnlich wie die X^2 -Probe im Vierfelderschema die Hypothese, ob sich zwei Gruppen hinsichtlich einer Aufteilung auf zwei Alternativmerkmale unterscheiden. Er ist, im Gegensatz zum X^2 -Verfahren, auch dort anwendbar, wenn eine der Besetzungszahlen im Vierfelderschema Null ist. Dazu ist keine Berechnung erforderlich. Für jede Vierfeldertafel kann man die Irrtumswahrscheinlichkeit direkt aus einem Tafelwerk entnehmen (Finney et al. (14)).

Es soll anhand unserer Zahlen nun die Frage untersucht werden, ob in unserem Bereich eine Zu- oder Abnahme der Meningokokken-Meningitis zu erkennen ist.

Bis 1951 befand sich die Klinik im Aufbau. Die Zunahme in diesen Jahren dürfte daher keine echte Zunahme sein, sondern kann auf andere Faktoren zurückgehen, wie z.B. Zunahme des Gesamtkrankengutes oder Änderung der Indikation zur Klinikeinweisung. Für eine Beurteilung unserer Frage kommen daher nur die Jahre ab 1951 in Betracht. Sie sollen mit der Anzahl aller behandelten Fälle der Klinik verglichen werden. Die gestrichelte Kurve in Abb.1 zeigt alle in der Klinik behandelten Fälle außer Meningokokken-Meningitis, reduziert auf insgesamt 171 Fälle. Es fragt sich, ob die scheinbaren Gipfel in den Jahren 1955 und 1957 zufällige Häufungen sein können. Zur Beantwortung dieser Frage wird eine sogenannte Homogenitätsprüfung mit der χ^2 -Methode durchgeführt (s. Erläuterung der statistischen Methoden).

In der folgenden Tabelle 3 wird die Häufigkeit der Meningokokken-Meningitis der Häufigkeit des Gesamtkrankengutes gegenübergestellt.

Tabelle 3:

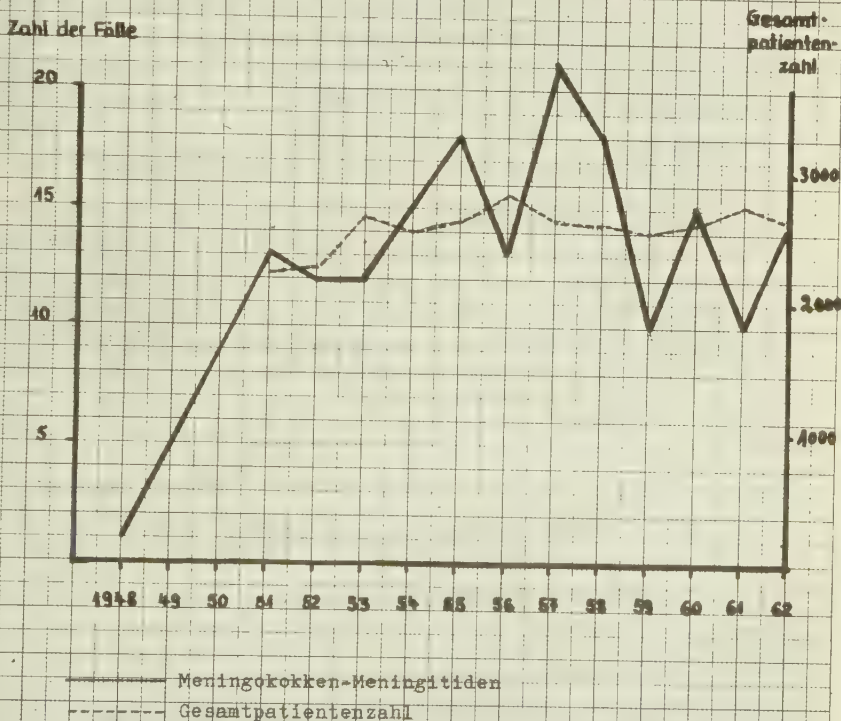
Jahrgang	Meningokokken-Meningitis-Fälle	Gesamtkrankengut außer Meningokokken-Meningitis	Zusammen
1951	13	2286	2299
1952	12	2391	2403
1953	12	2705	2717
1954	15	2610	2625
1955	18	2739	2757
1956	13	2928	2941
1957	21	2697	2718
1958	18	2671	2689
1959	10	2644	2654
1960	15	2709	2724
1961	10	2829	2839
1962	14	2770	2784
	171	31979	32150

Aus dieser Tabelle errechnet sich nach der χ^2 -Methode ein Wert von 8,61. Bei 11 Freiheitsgraden ist die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 50 % ($P > 0,50$).

D. Das Auftreten der Meningokokken-Meningitis von
1948 - 1962 an der Universitäts-Kinderklinik Mainz

1. Das Auftreten der Meningokokken-Meningitis in
Abhängigkeit vom Jahrgang

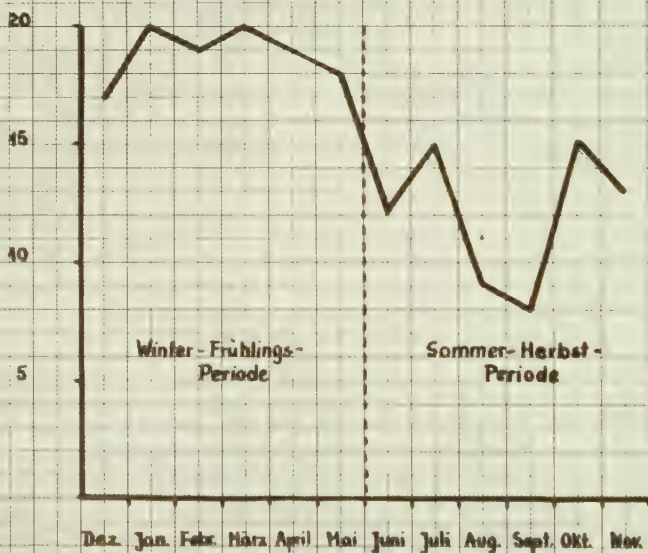
Abb. 1: Darstellung der Meningokokken-Meningitis-Häufigkeit
in Mainz im Vergleich zur Gesamtpatientenzahl der
Klinik



2. Das Auftreten der Meningokokken-Meningitis in Abhängigkeit von der Jahreszeit

Abb. 2: Jahreszeitliche Verteilung der 186 Meningokokken-Meningitis-Fälle der Universitäts-Kinderklinik Mainz in den Jahren 1948 - 1962

Zahl der Fälle



Die Schwankungen liegen also weit im Zufallsbereich. Man kann aus dem vorliegenden Material nicht mit Sicherheit schließen, daß die Meningokokken-Meningitis in den einzelnen Jahren häufiger aufgetreten sei, als es dem Gesamtkrankengut der Klinik entspricht.

Die Erkrankungsfälle wurden nach Kalendermonaten geordnet und zwischen einer Winter-Frühlingsperiode (von Dezember bis Mai) und einer Sommer-Herbstperiode (von Juni bis November) unterschieden.

Nach der Kurve fällt ins Auge, daß die Erkrankungszahl an Meningokokken-Meningitis in der Winter-Frühlingsperiode deutlich höher liegt als die in der Sommer-Herbstperiode. Auch Gehrt (18) berichtet in bezug auf die jahreszeitliche Verteilung der Meningokokken-Meningitis von einer Häufung der Meningokokken-Meningitis-Fälle in den Winter-Frühlingsmonaten und von einem Abfallen der Erkrankungen in den Sommer-Herbstmonaten.

Es wurde zunächst die Hypothese der Gleichverteilung in den einzelnen Monaten überprüft. Die Null-Hypothese besagt, daß in jedem Monat gleich viel Meningokokken-Meningitis-Fälle beobachtet werden. Der Erwartungswert für jeden Monat ist also $\frac{186}{12} = 15,5$. Es errechnet sich ein χ^2 -Wert von 12,06, der bei 11 Freiheitsgraden im Zufallsbereich liegt. Entsprechend unserer ursprünglichen Hypothese wurden die zwölf Monate, um größere Klassen zu erhalten, in zwei Perioden geteilt. Von unseren Erkrankungsfällen entfielen 113 Fälle auf die Winter-Frühlingsperiode, 73 auf die Sommer-Herbstperiode.

Der Binomialtest kann nun entscheiden, ob sich diese Hypothese bestätigen läßt. Es läßt sich nach Formel 2 ein U von 2,85 errechnen, d.h. die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 1 %.

Man kann aufgrund unseres Materials mit hinreichender Sicherheit die Anhäufung der Meningokokken-Meningitis im Winter-Frühling und das Abflauen im Sommer-Herbst annehmen. Das Ergebnis ist also signifikant.

Über die jahreszeitliche Verteilung berichten noch andere Autoren. De Rudder (57) spricht von einem Frühjahrsgipfel bei den Erkrankungen der Meningokokken-Meningitis. Er machte es wahrscheinlich, daß die Jahreszeitenwellen bei der Meningokokken-Meningitis jedenfalls durch Schwankungen in der Anfälligkeit des Menschen zustandekommen. Er fährt wörtlich fort: "Denn zwischen jahreszeitlicher Beeinflußbarkeit und Erkrankungsbereitschaft des Menschen zeigt sich eine recht interessante, klare Beziehung. Eine Maß-

zahl für die verschiedene Erkrankungsbereitschaft ist nämlich der sogenannte 'Kontagionsindex', der die Erkrankungswahrscheinlichkeit des Menschen auf erfolgte Ansteckung hin angibt. Je größer der Kontagionsindex also, um so weniger Raum bleibt dispositionellen Einflüssen; je kleiner der Kontagionsindex, um so mehr entscheiden dispositionelle Momente über das Erkranken. Wir werden also eine jahreszeitliche Beeinflußbarkeit mit fallendem Kontagionsindex in steigendem Maße erwarten müssen." Bei der Meningokokken-Meningitis liegt der Kontagionsindex unter 0,001, so daß ein typischer Jahreszeitengipfel mit sehr hohem Wellengang, der geradezu 'Prädilektionsjahreszeiten' bedingt, zu erwarten ist (De Rudder (57)).

Aus den USA wird über die gleiche Beobachtung berichtet (Haggerty and Ziai (23), Levinson (45)). Unsere Zahl bietet eine eindrucksvolle Bestätigung.

3. Das Auftreten der Meningokokken-Meningitis in Abhängigkeit vom Geschlecht

In der Literatur wird häufig eine 'Knabenwendigkeit' der Meningokokken-Meningitis behauptet (Gehrt (18), Haggerty and Ziai (23), Koch et al. (39)). Demgegenüber stellt Kienitz (36) noch 1962 fest, daß an seinem Krankengut kein Geschlechtsunterschied bei der Erkrankung vorhanden ist. In unserem Krankengut fanden sich 114 Knaben und 72 Mädchen.

Man kann nun fragen, ob das beobachtete Verhältnis Knaben zu Mädchen (114 : 72) mehr als zufällig von dem Verhältnis (1 : 1) abweicht. Die Null-Hypothese wäre also, daß gleich viel Knaben und Mädchen an Meningokokken-Meningitis erkranken. Die tatsächlichen Beobachtungen werden davon natürlich mehr oder weniger abweichen. Ist nun die beobachtete Art der Abweichung groß genug, um mit hinreichender Sicherheit die Null-Hypothese ablehnen zu können? Der Binomialtest ist zur Beantwortung dieser Frage das geeignete Verfahren (s. Erläuterung der statistischen Methoden).

Es errechnet sich nach der Formel Nr.2 ein U von 3,0.

Die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 1%, d.h. man kann aufgrund des vorliegenden Materials eine Knabenwendigkeit der Meningokokken-Meningitis mit hinreichender Sicherheit behaupten. Das Ergebnis ist signifikant.

4. Das Auftreten der Meningokokken-Meningitis in Abhängigkeit vom Alter

Abb. 3: Altersverteilung von 186 Meningokokken-Meningitis-
Fällen aus den Jahren 1948 - 1962 der Universitäts-
Kinderklinik Mainz

Zahl der Fälle

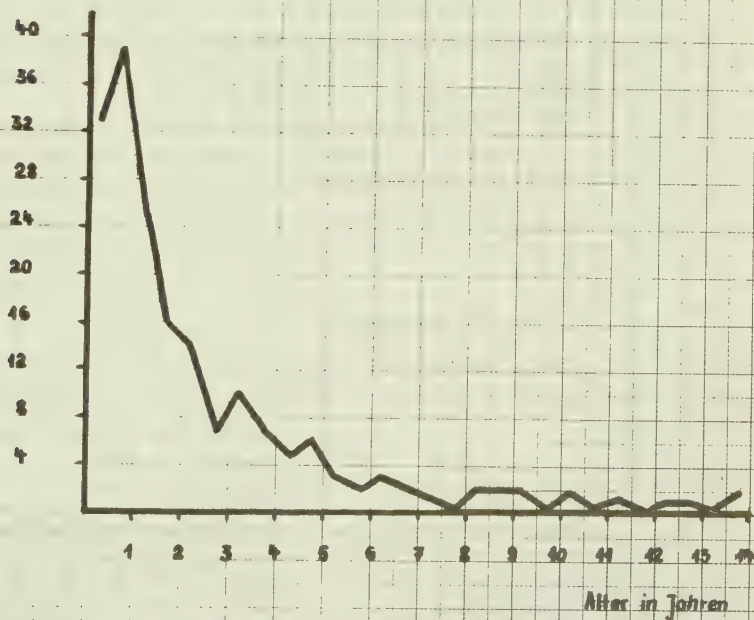
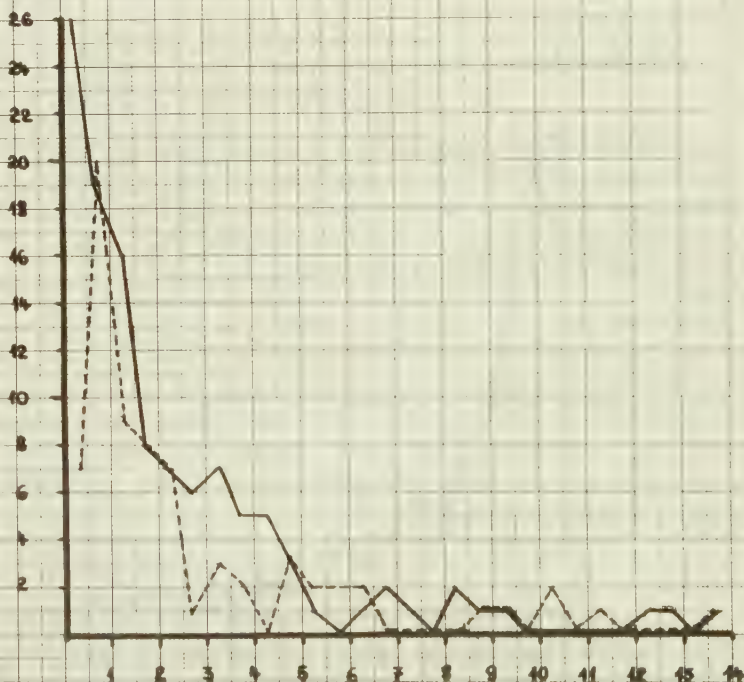


Abb. 4: Altersverteilung der 186 Meningokokken-Meningitis-Fälle getrennt nach dem Geschlecht

Zahl der Fälle



Alter in Jahren

Knaben (144)

Mädchen (42)

Bei Betrachtung der Abbildung 3 fällt auf, daß eine ausgesprochene Altersdisposition vorhanden ist. Von den 186 Erkrankungen entfallen 113, etwa 61%, auf das erste und zweite Lebensjahr. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit fällt in das 2. Lebensjahr. Neugeborene erkrankten niemals. In unserem Krankengut erkrankten nur 2 Säuglinge unter 3 Monaten an einer Meningokokken-Meningitis. In dieser Altersstufe werden etrige Meningitiden zumeist durch andere Erreger hervorgerufen (s. Diss. Kroll (41)).

Aus der Abbildung 3 ist weiterhin zu ersehen, daß ein ständiger Abfall der Erkrankungen bis zum Schulalter vorhanden ist. Die Erkrankung wird immer seltener und tritt nur noch in vereinzelt Fällen im späten Kindesalter auf.

Die Altersverteilung steht grundsätzlich in Übereinstimmung mit anderen Literaturangaben (Anspach (1), Gehrt (18), Külz (42), Verron (64)).

Abbildung 4 wurde nach beiden Geschlechtern aufgespalten. Sie zeigt die Erkrankungshäufigkeit der Knaben und Mädchen in Abhängigkeit vom Alter getrennt. Dabei fällt auf, daß im ersten Lebenshalbjahr wesentlich mehr Knaben als Mädchen erkrankt sind. Der Unterschied ist durch den Binomialtest signifikant ($U = 3,13$).

Für alle anderen Altersklassen läßt sich ein solcher Unterschied nicht sichern. Die Knabenwendigkeit im gesamten Krankengut geht daher im wesentlichen auf eine Knabenwendigkeit im ersten Lebenshalbjahr zurück. Der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit im zweiten Lebenshalbjahr (Abb. 4) ist durch die erhöhte Erkrankungshäufigkeit der Mädchen im zweiten Lebenshalbjahr zustande gekommen.

Während über die Knabenwendigkeit der Meningokokken-Meningitis von zahlreichen Autoren berichtet wird, werden über diese eigenartige Altersunterschiedlichkeit in der Erkrankungshäufigkeit in bezug auf beide Geschlechter keine Literaturangaben gefunden.

E. BEHANDLUNG DER MENINGOKOKKEN-MENINGITIS

Im Laufe der Zeit war die Behandlung der Meningokokken-Meningitis verschiedenen Wandlungen unterworfen. Der Arzt stand immer vor einer sehr ernsten Erkrankung, die von den Laien mit Angst und Furcht betrachtet wurde. Diese Einstellung bestand zu Recht, denn es gab Zeiten, in denen die Letalität so hoch war, daß fast alle Kinder, die an Meningitis erkrankten, starben. Deshalb wurden immer neue Versuche und Anstrengungen unter-

nommen, um das furchtbare Schicksal der Betroffenen abzuwenden und die schlechte Prognose zu bessern.

Man hat auf vielerlei Weise versucht, den Krankheitsverlauf der Meningitis zu beeinflussen. Unter anderem machte man Lumbal- oder Suboccipitalpunktionen mit Spülungen (Holtz (28)) und wandte Röntgenbestrahlungen (Hippe und Grüninger (26)) an. Insbesondere mit der Serumbehandlung glaubte man bei der Meningokokken-Meningitis gute Fortschritte zu erzielen (Hoynes (29)). Doch blieb die Letalität weiterhin hoch.

Erst durch die Einführung der Sulfonamide durch Domagk wurden in der Behandlung der Meningokokken-Meningitis entscheidende Fortschritte erzielt. Die Letalität der Erkrankung konnte durch die Sulfonamide entscheidend gesenkt werden. Man hatte durch sie eine erfolgreiche Waffe im Kampf gegen diese schwere Erkrankung gefunden, so daß der Schrecken, den die Krankheit bis dahin hervorgerufen hatte, erheblich vermindert wurde.

Allerdings konnten auch die Sulfonamide noch nicht als ideales Therapeuticum angesehen werden. Die Letalität wurde durch die Sulfonamide zwar bedeutend vermindert, aber es wurden in zunehmendem Maße Defektheilungen festgestellt. Erst seit Einführung der "maximalen" Penicillindosen in die Behandlung der Meningokokken-Meningitis konnte eine deutliche Besserung der Prognose erzielt werden (Dowling et al. (12), Friederiszick und Hoffecker (16)).

1. Penicillin

Es ist eines der wichtigsten Antibiotika. Seine Entdeckung durch Fleming war ein gewaltiger Fortschritt in der Therapie vieler Krankheiten. Im Laufe der Jahre wurden noch zahlreiche andere Antibiotika gefunden, doch nimmt Penicillin wegen seiner geringen Toxizität und seiner großen Wirksamkeit bei vielen Erregern unter den Antibiotika bisher unangefochten die bedeutendste Stelle ein.

Der Hauptvertreter der wasserlöslichen Penicilline ist Penicillin-G-Natrium in seiner kristallinen Form. Man drückt die Penicillinmenge bis heute in Internationalen Einheiten (I.E.) aus, und zwar entspricht

1 I.E.	=	0,6 μ kr. Penicillin-G-Natrium
100.000 I.E.	=	60 mg kr. Penicillin-G-Natrium
1.000.000 I.E.	=	0,6 g kr. Penicillin-G-Natrium

(Kuschinsky und Lüllmann (43), Lundsgaard-Hansen u. Seun (46)).

Nach Untersuchungen von Otten (54) sind infolge der hohen Penicillin-Empfindlichkeit der Meningokokken Konzentrationen von 0,03 I.E./ml als bakteriostatisch anzusehen. Erst Konzentrationen von mehr als 0,3 I.E./ml wirken bakterizid (Lundsgaard-Hansen und Seun (46)). Diese Konzentrationen sind sehr wichtig und müssen bei zielbewußter Behandlung unbedingt beachtet werden, da ohne Erreichung dieser Konzentrationen kein sicherer Erfolg erzielt werden kann. Verabreicht man Penicillin-G-Natrium i.m., so wird es schnell, und zwar im Laufe von ein bis zwei Stunden, voll resorbiert (Møller (49)). Penicillin-G-Natrium diffundiert zwar in alle Gewebe des Körpers, doch verteilt es sich nicht gleichmäßig. Es wurde beschrieben, daß nach einer Injektion von 100.000 I.E. Penicillin im Liquor nichts oder nur Spuren davon nachweisbar waren (Lundsgaard-Hansen und Seun (46)). Penicillin passiert also schlecht die Blut-Liquorschranke. Nach Friederisick und Hoffecker (16) steht die Liquorkonzentration zur Plasmakonzentration im Verhältnis von 1 : 50 bis 1 : 100. Aus dieser Tatsache geht hervor, daß nur maximale Penicillindosen eine volle Wirkung erzielen können.

Die Penicillinausscheidung erfolgt vor allem durch die Nieren, unabhängig davon, ob es i.m. oder i.v. verabreicht wird. In beiden Fällen wird schnell ein hoher Plasmaspiegel erreicht, aber die Konzentration fällt auch schnell wieder ab (Møller (49)). Es ist bekannt, daß gleichmäßige Penicillinkonzentrationen im Blut vorhanden sein müssen, damit ausreichende Mengen in den Liquor diffundieren können, dem steht aber die schnelle Ausscheidung gegenüber. Wegen der dadurch bedingten Konzentrationsverminderung ist es erforderlich, Penicillin in kurzen Zeitabständen zu injizieren, um einen gleichmäßig hohen Blutspiegel aufrechterhalten zu können.

Penicillin wirkt unmittelbar auf die Erreger, so daß es diese ohne Mithilfe der Abwehrkräfte des Körpers zerstört. Die optimale Wirkung des Penicillins entfaltet sich aber nur in der logarithmischen Wachstumsphase der Erreger (Jawetz et al. (33)). So ist es verständlich, daß Blut, Serum, Eiter und zerfallene Gewebsprodukte, die die Vermehrung der Erreger begünstigen, indirekt auch einen begünstigenden Effekt auf die Wirkung des Penicillins ausüben. Alle Faktoren dagegen, die die Vermehrung der Erreger hemmen, bedeuten eine Abschwächung oder Aufhebung der Penicillinwirkung (Goodman and Gilman) (20)). Wegen seiner geringen Toxizität ist auch bei Penicillin in sehr hohen Dosen selten mit Nebenwirkungen zu rechnen. Es werden allergische Reaktionen beschrieben, die am häufigsten als Hauterscheinungen auftreten. Diese unterscheiden sich in Ausdehnung, Verteilung,

Charakter und Intensität. Sie können urtikariell, erythematös oder exfoliativ sein. Bei Kindern wird die Penicillin-Allergie wesentlich weniger gesehen als bei Erwachsenen.

Penicillin wirkt in größerer Menge sicher schädigend auf das ZNS, wenn es direkt in das Hirngewebe, intrathekal, in die Cisterna magna oder in die Seitenventrikel injiziert wird. Nach großen intrathekal verabreichten Gaben von Penicillin können sich eventuell meningeale Reizerscheinungen, Fieber und Pleozytose zeigen, aber im allgemeinen ist eine Dosis von 5.000 I.E. Penicillin nicht gefährlich. Da man heute bei i.m. oder i.v. verabreichten hohen Dosen schnell wirksame Konzentrationen im Liquor erreichen kann, erübrigt sich die intrathekale Applikation (Friederiszick und Hoffecker (16), Schönenberg (60), Naumann und v. Harnack (51), Neumann (52)).

Man kann Penicillin-G als Natrium oder als Kaliumsalz verabreichen. Heute wird jedoch nur noch Penicillin-G-Natrium verabfolgt. Penicillin-G-Kalium gibt man deshalb nicht mehr, weil in 1.000.000 I.E. 1,8 mÄq Kalium enthalten sind (Haggerty and Ziai (23)). Bei Verabreichung mehrerer Millionen I.E. Penicillin-G-Kalium kann dadurch, insbesondere bei Säuglingen, eine Hyperkaliämie entstehen.

2. Sulfonamide

Neben der Behandlung der Meningokokken-Meningitis mit maximalen Dosen von Penicillin ist es noch üblich, Sulfonamide anzuwenden. Sulfonamide sind sicher wirksam gegen Meningokokken. Viele Autoren bezeichnen sie noch immer als das Mittel der Wahl (Detmold (10), Gsell (21), Konzert (40), Küster (44)). Sie wirken aber bakteriostatisch, d.h. sie hemmen die Erreger in ihrem Wachstum, die dann durch die Abwehrkräfte des Körpers abgetötet werden müssen. Die Wirkung der Sulfonamide unterscheidet sich weiterhin dadurch von der des Penicillins, daß sie durch Blut, Eiter oder zerfallene Gewebsprodukte gehemmt wird (Goodman and Gilman (20)). Ein weiterer Nachteil ist, daß nach Gabe von Sulfonamiden Nebenwirkungen auftreten können (Kuschinsky und Lüllmann (43)). In der letzten Zeit wurde von einer Resistenzentwicklung der Meningokokken gegen Sulfonamide berichtet (Miller et al. (48), Wehrle (65)).

3. Kombination der Mittel

Es ist noch umstritten, ob man die erkrankten Kinder mit kombinierten, antibakteriellen Mitteln erfolgreich behandeln kann. Diese Frage taucht besonders auf, wenn es unmöglich ist, die Erreger im Direktpräparat zu bestimmen, wie es vielfach der Fall ist. So können unter Umständen bei Meningitis-Kindern keine Erreger im Direktpräparat festgestellt werden, wenn diese vor der Einweisung in die Klinik mit Antibiotika behandelt wurden. Es wäre also von Nutzen, eine Kombination von mehreren Präparaten zu verabreichen, die gegen die Haupterreger der Meningitis wirksam ist. Wenn aber Präparate kombiniert verabreicht werden, muß die mögliche antagonistische Wirkung zwischen bakteriziden und bakteriostatischen Antibiotika beachtet werden. Eine solche Wirkung konnte Jawetz (32) experimentell nachweisen.

Hüther und Kienitz (30) meinen, daß eine antagonistische Wirkung Penicillin-Chloramphenicol in vivo ohne Bedeutung sei. Haggerty and Ziai (22) haben bei 136 Fällen, die teils kombiniert, teils mit einem Mittel allein behandelt wurden, keinen signifikanten Unterschied im Behandlungserfolg finden können. Sie halten es sogar für angebracht, eine kombinierte Behandlung bei nicht bekannten Erregern durchzuführen, da ein Abwarten sicher negative Folgen haben würde (Heycock et al. (27), Koch et al. (39)).

4. Eigene Beobachtungen

Dreizehn Meningokokken-Meningitis-Fälle wurden an der Universitäts-Kinderklinik Mainz mit maximalen Penicillin-G-Natrium-Dosen und gleichzeitig mit Chloramphenicol kombiniert behandelt. Alle 13 Kinder wurden geheilt. Bei der katamnestischen Erhebung zeigte kein Kind organische Dauerschäden. An sich ist das maximaldosierte Penicillin die Methode der Wahl. In manchen Fällen aber, wenn der bakterioskopische Befund nicht sicher ist, wählt man diese Kombination. In der Klinik ist man zum sofortigen Handeln gezwungen, da ja die Kultur auf sich warten läßt.

5. Behandlung der Meningokokken-Meningitis an der Universitäts-Kinderklinik Mainz

Bis 1954 bestand kein einheitliches Behandlungsschema. Die Meningokokken-Meningitis wurde bis dahin zumeist mit Sulfonamiden behandelt, die häufig mit Penicillin in mittleren Dosen oder später auch mit Breitbandantibiotika (Chloramphenicol, Tetracykline) kombiniert waren.

Seit 1954 wird die Meningokokken-Meningitis an der Universitäts-Kinderklinik Mainz im allgemeinen mit sehr hohen Penicillindosen behandelt, sogenannte 'maximale Penicillinbehandlung' (Friederiszick und Hoffecker (16)). Die angewandten therapeutischen Dosen betragen:

Säuglinge	1.000.000 I.E./kg Körpergewicht und Tag,
Kleinkinder	600.000 I.E./kg Körpergewicht und Tag,
Schulkinder	500.000 I.E./kg Körpergewicht und Tag.

Als Präparat wurde Penicillin-G-Natrium (kein Penicillin-G-Kalium, kein Depot-Penicillin) verwendet. Die Tagesmenge wird entweder intravenösen Dauertropfverfahren verabreicht oder wird intramuskulär 3 stündlich gegeben.

Im Gegensatz zur Pneumokokken-Meningitis genügt bei der Meningokokken-Meningitis fast immer die 2 tägige Gabe dieser hohen Penicillindosen. Zur Sicherheit wurde bei der Mehrzahl der Fälle das maximale Penicillin jedoch über 3 bis 4 Tage gegeben. Danach bekamen die Kinder zumeist zur Sicherheit ein Depot-Penicillin in mittleren Dosen.

Aus verschiedenen Gründen, insbesondere dann, wenn die bakteriologische Diagnose zunächst nicht geklärt schien, wurde die maximale Penicillinbehandlung anfangs mit Chloramphenicol bzw. Sulfonamiden kombiniert.

Wenn hier auch die antibiotische Behandlung hervorgehoben und in ihren Ergebnissen beurteilt werden soll, so beschränkt sich die Therapie keineswegs nur auf diese. In vielen Fällen wurde zunächst ein intravenöser Dauertropf angelegt und die Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr genau kontrolliert. Hinzu kamen Fieber-, Schock- und Kollapsbekämpfung. Die sorgfältige Überwachung durch geschultes Pflegepersonal gehört sicherlich ebenso zu den wichtigsten Maßnahmen bei der Behandlung der Meningokokken-Meningitis.

F. BEHANDLUNGSERGEBNISSE DER MENINGOKOKKEN-MENINGITIS

Als eitrige Meningokokken-Meningitis wurden die Fälle gesammelt, die mindestens 1000/3 Zellen im Liquor zeigten. Wir haben von einer eitrigen Meningokokken-Meningitis erst gesprochen, wenn dieser Grad der Zellvermehrung erreicht war. Unsere Meningokokken-Meningitis-Fälle stammen aus der Zeit von 1948 bis 1962. In den Jahren 1953 - 1954 wurde eine Umstellung der Therapie vorgenommen. Der Wechsel in der Behandlung verschaffte uns interessantes Vergleichsmaterial, worauf wir unsere Ergebnisse beziehen möchten.

KG. 2578/61, Jrmgard Sch.

Alter: 41 Jahre

Kristall-Penicillin

20 Mill IE

10 Mill IE



Temperatur

39°

38°

37°

Liquorzellzahl

60 000/5

20 000/5

1000/5

Einwaß

345 mg/l

450 mg/l

84 mg/l

26 mg/l

Tag

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

Nach diesen Gesichtspunkten teilten wir den ganzen Zeitraum in zwei Abschnitte, in

1. die Zeit von 1948 - 1953,
2. die Zeit von 1954 - 1962.

In den Jahren 1948 - 1953 wurde die antimikrobielle Behandlung mit Sulfonamidpräparaten (Cibazol, Supronal) und gelegentlich zusätzlich mit kleinen bis mittleren Mengen Penicillin vorgenommen.

Seit 1954 erfolgt die Behandlung hauptsächlich mit massiven Dosen von Penicillin-G-Natrium (Dowling et al. (12), Friederiszick und Hoffecker (16)). In einer Reihe von Fällen wurden zusätzlich Depotpenicillin oder Sulfonamide (Aristamid, Supronal u.a.) verabreicht.

1. Letalität

Betrachten wir nun die Letalität bei unseren insgesamt 168 Meningokokken-Meningitis-Fällen an der Universitäts-Kinderklinik Mainz aus den Jahren 1948 bis 1962, so starben insgesamt nur 6 Kinder.

Unterteilen wir unsere Behandlungsfälle in solche vor Einführung der maximalen Penicillin-Behandlung und solche nach Einführung der maximalen Penicillin-Behandlung, dann verteilen sich die Todesfälle wie folgt:

Tabelle 4:

Therapie	Zeitraum	Zahl der MM-Fälle	gestorben abs.	%
Vor der maximalen Penicillin-Behandlung	1948-1953	41	4	9,5
Nach der maximalen Penicillin-Behandlung	1954-1962	127	2	1,5
Vor und nach der maximalen Penicillin-Behandlung	1948-1962	168	6	3,5

Vor der Besprechung der Letalitätsverhältnisse folgt zunächst eine Tabelle über die Letalitätszahlen nach den Angaben verschiedener anderer Autoren.

Tabelle 5:

Autor, Ort	Zahl der MM-Fälle	gestorben		Zeitraum
		abs.	%	
Anspach (1), Leipzig	73	47	64,3	1924 - 1934
Fröhlich(17), Hannover	23	7	30,0	um 1938
Janicek u. Martischnig - (31), Wien	94	22	ca. 24,7	1938 - 1947
Camrer (7), Köln	56	10	16,9	1939 - 1940
Hüther u. Kienitz (30), Münster	76	4	5,2	1948 - 1959
Külz (42), Rostock	48	3	6,0	1955 - 1959
Mainz				
vor der maximalen Penicillin-Behandlung	41	4	9,5	1948 - 1953
nach der maximalen Penicillin-Behandlung	127	2	1,5	1954 - 1962
vor und nach der max. Penicillin-Behandlung	168	6	3,5	1948 - 1962

Diese Tabelle zeigt zunächst einmal (Anspach (1)) die außerordentlich hohen, heute kaum noch vorstellbaren Letalitätszahlen vor Einführung der Sulfonamide. Die Zahlen gewinnen noch an Gewicht, wenn man in Betracht zieht, daß von den übrigen Kindern eine Anzahl nach der Entlassung gestorben ist, andere mit schweren Defekten behaftet blieben. Die wirklichen Heilungen beschränkten sich nur auf einzelne Fälle.

Durch die Einführung der Sulfonamide wurden in der Behandlung der Meningokokken-Meningitis entscheidende Fortschritte erzielt. Die Letalität der Er-

krankung konnte durch die Sulfonamide entscheidend gesenkt werden (Frölich (17), Janicek und Martischinig (31), Camrer (7)). Das erste Sulfonamidpräparat (Prontosil) stand ab 1936 zur Verfügung. Im Jahre 1938 geschah der grundsätzliche Umschwung. Von da an zeigten sich die Auswirkungen der Behandlung mit Sulfonamiden. Die weitere Senkung der Letalitätsquote innerhalb der Sulfonamidbehandlung geht hauptsächlich auf die Verbesserung der Sulfonamidpräparate zurück.

Allerdings konnten auch die Sulfonamide nicht als ideales Therapeuticum angesehen werden, denn die Anwendung der Antibiotika hat die Letalität weiter gesenkt, wie es in Tabelle 5 zu sehen ist. Die Letalität schwankte schließlich zwischen 5 und 10% (Külz (42), Hüther und Kienitz (30)).

Nach Untersuchungen von Friederiszick und Hoffecker (16) wurde festgestellt, daß bei Verabreichung von Penicillin das Verhältnis Plasmakonzentration zu Liquorkonzentration etwa von 1 : 50 bis 1 : 100 beträgt. Als Folgerung ergab sich daraus die Anwendung der 'maximalen Penicillintherapie' auch bei der Meningokokken-Meningitis. Wird diese Therapie rechtzeitig angewandt, so erreicht man die günstigsten Ergebnisse. Von 127 Kindern mit maximaler Penicillinbehandlung starben nur 2 Kinder an der Universitäts-Kinderklinik in Mainz. Die Letalität betrug ca. 1,5%, so daß man mit dieser Behandlung besonders günstig abgeschnitten hat.

Interessant ist es, wenn man einen Vergleich zieht zwischen der Prognose vor etwa 30 Jahren (Anspach) und heute. Früher war die Prognose fast immer schlecht; heute stirbt nur selten und unter schwierigen Umständen das eine oder andere Kind. Besonders eindrucksvoll ist diese Entwicklung für viele Ärzte, die in den letzten dreißig Jahren die Erkrankung und ihre verschiedenartigen Behandlungsmaßnahmen erlebten - eine Tatsache, für die der junge Arzt heute kaum noch eine Vorstellung haben kann. Die Ergebnisse von Anspach mit ca. 64% Letalität und die von Mainz mit ca. 1,5% Letalität veranschaulichen sehr eindrucksvoll diese Tatsache. Sie gewinnt noch an Bedeutung, wenn die früher nach durchgemachter Meningokokken-Meningitis zurückbleibenden Dauerschäden, die fast die meisten Kinder befallen haben, berücksichtigt werden. Heute sind Dauerschäden nur noch selten festzustellen.

Es soll zunächst statistisch untersucht werden, ob neben der Behandlungsart auch noch andere Faktoren mit der Letalität in Zusammenhang stehen.

a. Therapie

Es soll nun geprüft werden, ob eine Beziehung zwischen Therapieart und Letalität besteht. Unsere Daten lassen sich in folgendem Vierfelderschema zusammenstellen:

Tabelle 6:

Art der Therapie	geheilt	gestorben	
vor maximaler Penicillin-Behandlung	37	4	41
nach maximaler Penicillin-Behandlung	125	2	127
	162	6	168

Es läßt sich nach Formel 1 ein χ^2 -Wert von 3,88 ermitteln, welcher einem $P < 0,05$ entspricht, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 5 %. Der Zusammenhang zwischen Therapieart und Letalität ist also durch Zufall nicht wahrscheinlich. Die Senkung der Letalität bei der Anwendung maximaler Penicillindosen ist, wie unser Material zeigt, statistisch auffällig.

Es sei hier aber auf die kleine Vergleichszahl der ersten Periode (vor der maximalen Penicillin-Behandlung) hingewiesen, welche sich auf das Endergebnis auswirkte. Eine größere Zahl könnte nämlich das Ergebnis noch deutlicher und den Unterschied noch klarer hervortreten lassen.

Es wurde weiter der Frage nachgegangen, ob die Prognose bezüglich der Letalität bei den verschiedenen Meningitiden (Meningokokken-Meningitis, Pneumokokken-Meningitis, Influenza-Meningitis und Coli-Meningitis) Unterschiede aufweist.

Meningokokken-Meningitis und Pneumokokken-Meningitis

An der Universitäts-Kinderklinik in Mainz starben nach Einführung der maximalen Penicillin-Behandlung von den 44 behandelten Pneumokokken-Meningitis-Fällen 5 Kinder (Bäumner (3)). Es soll nun überprüft werden, ob die Prognose bei der Meningokokken-Meningitis und Pneumokokken-Meningitis bezüglich der Letalität verschieden ist. Die Daten lassen sich in folgendem Vierfelderschema zusammenstellen:

Tabelle 7:

	geheilt	gestorben	
Meningokokken-Meningitis	125	2	127
Pneumokokken-Meningitis	39	5	44
	164	7	171

Es errechnet sich ein χ^2 -Wert von 5,67, der einem $P < 0,05$ entspricht. Das heißt, die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 5 %. Nach unserem Material ist also die bessere Prognose für die Meningokokken-Meningitis statistisch auffällig.

Meningokokken-Meningitis und Influenza-Meningitis

Auch die Fälle der Influenza-Meningitis wurden in Betracht gezogen. Bis Anfang 1963 wurden 36 Influenza-Meningitis-Fälle an der Universitäts-Kinderklinik Mainz behandelt. Davon starben 5 Kinder (Bäumner (4)).

Es soll nun untersucht werden, ob die Prognose bezüglich der Letalität bei Meningokokken-Meningitis und Influenza-Meningitis verschieden ist. Die Daten lassen sich in folgendem Vierfelderschema zusammenstellen:

Tabelle 8:

	geheilt	gestorben	
Meningokokken-Meningitis	125	2	127
Influenza-Meningitis	31	5	36
	156	7	163

Es errechnet sich ein χ^2 -Wert von 7,56, welcher einem $P < 0,01$ entspricht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist also kleiner als 1 %. Man kann also aufgrund unseres Materials mit hinreichender Sicherheit behaupten, daß die Prognose der Meningokokken-Meningitis bezüglich der Letalität besser ist als die der Influenza-Meningitis. Das Ergebnis ist signifikant.

Meningokokken-Meningitis und Coli-Meningitis

Von 29 zwischen 1951 und 1962 erfaßten Coli-Meningitis starben an der Universitäts-Kinderklinik Mainz 23 Kinder (Kroll (41)).

Es soll hier untersucht werden, ob die Prognose bezüglich der Letalität bei Meningokokken-Meningitis und Coli-Meningitis verschieden ist. Dafür wurde folgendes Vierfelderschema zusammengestellt:

Tabelle 9:

	geheilt	gestorben	
Meningokokken-Meningitis	125	2	127
Coli-Meningitis	6	23	29
	131	25	156

Es läßt sich ein χ^2 -Wert von 119 errechnen, welcher einem $P < 0,001$ entspricht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist also kleiner als 0,1%. Man kann aufgrund unseres Materials mit hinreichender Sicherheit behaupten, daß die Prognose der Meningokokken-Meningitis in bezug auf die Letalität besser ist als die der Coli-Meningitis. Das Ergebnis ist signifikant.

b. Alter

Für die Altersverteilung wurde in unserem Fall die Unterscheidung zwischen jünger als 1 1/2 Jahre und älter als 1 1/2 Jahre vorgenommen, da der Median der Altersverteilung etwa bei diesem Zeitpunkt liegt.

Es soll nun anhand unseres Materials überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen Alter und Letalität vorhanden ist. Die Daten lassen sich in folgendem Vierfelderschema zusammenstellen:

Tabelle 10:

Alter	geheilt	gestorben	
jünger als 1 1/2 Jahre	84	5	89
älter als 1 1/2 Jahre	78	1	79
	162	6	168

Der nach Formel (1) errechnete X^2 -Wert von 1,21 liegt im Zufallsbereich. Nach dem vorliegenden Material kann man also nicht mit Sicherheit behaupten, daß eine Beziehung zwischen Alter und Letalität bei der Meningokokken-Meningitis besteht. Es soll aber hier erwähnt werden, daß sich anhand umfangreicheren Materials andere Ergebnisse ermitteln lassen können. Schon bei unseren Zahlen besteht nämlich die Tendenz, daß mehr Säuglinge der Meningokokken-Meningitis erliegen.

c. Geschlecht

Es wurde überlegt, ob das Geschlecht bei der Letalität eine Rolle spielt. Die Daten lassen sich in dem folgenden Vierfelderschema zusammenstellen:

Tabelle 11:

	geheilt	gestorben	
♂	98	4	102
♀	64	2	66
	162	6	168

Der nach Formel (1) errechnete X^2 -Wert von 0,01 liegt im Zufallsbereich, so daß man nach dem vorliegenden Material bei der Meningokokken-Meningitis keinen Zusammenhang zwischen Letalität und Geschlecht behaupten kann.

d. Krämpfe während der Erkrankung

Es soll überprüft werden, ob bei der Meningokokken-Meningitis ein Zusammenhang zwischen Letalität und Krämpfen besteht. Unsere Zahlen lassen sich im folgenden Vierfelderschema zusammenbringen:

Tabelle 12:

	geheilt	gestorben	
ohne Krämpfe	130	5	135
mit Krämpfen	32	1	33
	162	6	168

Es errechnet sich nach Formel (1) ein X^2 -Wert von 0,11, der im Zufallsbereich liegt. Einen Zusammenhang zwischen Letalität und Krämpfen kann man nach unserem Material also nicht behaupten.

Nachfolgend werden die Todesfälle kurz beschrieben:

Fall 1: KG. 56/51

Rolf T., Alter 4 Monate

Anamnese: Am 4.1. ist zum ersten Mal aufgefallen, daß das Kind den Kopf nach rückwärts hielt und die Augen verdrehte. Es hatte Fieber, trank nicht mehr, erbrach nach jeder Mahlzeit. Weiter fiel auf, daß der Kopf größer wurde. Am 10.1. kam das Kind zur Aufnahme.

Befund: Es handelt sich um einen 4 Monate alten, sehr dystrophisch aussehenden Säugling mit Hydrocephalus. Die Sagittalnaht klafft von der Stirn bis zum Hinterhaupt etwa fingerbreit. Die große Fontanelle ist vorgewölbt. Starker Opisthotonus. Hypertonus der Extremitäten. Die Haut ist rein.

Liquorbefund:	Pandy	++
	Zellzahl	10036/3
	Erreger (Kultur):	Meningokokken

Therapie und Verlauf: Das Kind wurde mit Supronal, Penicillin i.m., ventrikulär und suboccipital behandelt. Unter dieser Behandlung ging zwar die Zellzahl weitgehend zurück, jedoch hielt der Liquordruck unvermindert an. Trotz ausgiebiger täglicher Entlastung nahm der Liquordruck gegen Schluß so stark zu, daß infolge zentral bedingter Atemstörung der Exitus nach 25 Tagen eintrat.

Sektion: Bei der Sektion zeigte sich ein ausgedehnter Hydrocephalus internus mit anatomischen Zeichen von starkem Hirndruck. Am Kleinhirn waren starke Vernarbungen als Restzustand nach abgelaufener Meningitis zu erkennen.

Epikrise: Es handelt sich um ein 4 Monate altes Kind. Bei dem Kind lag eine Meningokokken-Meningitis vor. Im Liquor befanden sich 10.036/3 Zellen. Wegen verspäteter Behandlung hatte sich bei dem Kind schon vor der Aufnahme ein Hydrocephalus entwickelt. Der Säugling lag 25 Tage in der Klinik. Als spezifische Therapie bekam er Sulfonamide und kleine Dosen von Penicillin. Gegen Ende nahm der Liquordruck so stark zu, daß infolge zentraler Atemstörung der Exitus eintrat.

Fall 2: KG. 932/51

Hugo H., Alter 6 Wochen

Anamnese: Am 1.6. nachmittags fiel der Mutter auf, daß das Kind stark schwitzte. Es verweigerte darauf die Nahrung, erbrach, hatte gegen 19 Uhr Temperaturen um 39°C, schlief in der Nacht sehr unruhig. Am 2.6. - Tag der Aufnahme - krampfte es mehrere Minuten.

Befund: Der 6 Wochen alte Säugling befand sich in schwerstkrankem Zustand, hatte vertiefte, aber regelmäßige Atmung, war benommen, zeigte verkrampfte Hände und zeitweilig tonisch-klonische Zuckungen des rechten Armes. Die Haut war blaß, cyanotisch, aber ohne Exanthem.

Liquorbefund:	Pandy	+
	Zellzahl	22.000/3
	Erreger:	Meningokokken

Therapie und Verlauf: Trotz intensiver therapeutischer Bemühungen und nach intracardialer Applikation von 0,3 cem Suprarenin konnte keine Änderung mehr herbeigeführt werden. Nach 1/2 Stunde traten Anzeichen von Herz- und Kreislaufversagen auf.

Sektion: Die Sektion bestätigte den Befund einer eitrigen Meningitis. Außerdem fanden sich eine Encephalitis, ein Hydrocephalus internus, sowie eine entzündlich veränderte Milz.

Epikrise: Es handelt sich um einen 6 Wochen alten Säugling, der bereits moribund zur Aufnahme kam. Bei dem Säugling lag eine eitrige Meningitis vor. Kurze Zeit nach der Aufnahme kam es zum Exitus.

Fall 3: KG. 1404/52

Liane R., Alter 9 Monate

Anamnese: Am Tag vor der Aufnahme erbrach das Kind und hatte 38,5°C Fieber. Am Nachmittag sah die Mutter einzelne stechnadelkopfgroße rote Fleckchen am Gesäß, abends betrug das Fieber 39,8°C. In der Nacht schlief das Kind ruhig. Am Tag der Aufnahme war der ganze Körper mit roten Fleckchen übersät. Das Kind war berührungsempfindlich, verdrehte die Augen nach oben und schielte. Keine Krämpfe.

Befund: Der pastöse Säugling macht einen schwerkranken Eindruck, ist blaß und unruhig. Als erstes fallen ausgedehnte Hautblutungen und starke Berührungsempfindlichkeit auf.

Liquorbefund:	Pandy	++
	Zellzahl	1.530/3
	Erreger (Kultur):	Meningokokken

Therapie und Verlauf: Trotz energischer Therapie mit Kreislaufmitteln und Penicillin blieb der Ablauf der Erkrankung unbeeinflusst. Die hyperpyretischen Temperaturen konnten nicht vermindert werden. Der Tod trat 24 Stunden nach der Aufnahme durch ein zentrales Versagen von Atmung und Kreislauf ein.

Sektion: Die Sektion ergab eine eitrige Meningitis, Purpura der Haut und Zeichen des Herzversagens. Hyperämie im Mark beider Nebennieren.

Epikrise: Es handelte sich um eine eitrige Meningitis im Rahmen einer schweren Meningokokken-Sepsis mit ausgedehnten Hautblutungen bei einem 9 Monate alten Säugling. Das Kind kam 24 Stunden nach der Aufnahme ad exitum.

Fall 4: KG. 2053/52

Monika K., Alter 2 Jahre u. 4 Monate

Anamnese: Das Kind war noch am Vortage munter. Am Morgen des Aufnahmetages hustete es, erbrach einmal, hatte Durchfall, blieb im Bett, war aber etwas matter als sonst. Am Abend fühlte es sich heiß an.

Befund: Bei der Aufnahme war das schwerstkranke Kind nicht benommen, hatte einen ängstlichen Blick und befand sich in einem schweren Kreislaufschock mit kalten Extremitäten. Petechien bedeckten den Körper.

Liquorbefund:	Pandy	++
	Zellzahl	3.264/3
	Erreger:	Meningokokken

Therapie und Verlauf: Trotz sofort einsetzender Therapie mit Nebennieren-Präparaten, Kreislaufmitteln und Penicillin in mittlerer Dosis waren die Bemühungen vergeblich. Das Kind kam einige Stunden nach der Aufnahme ad exitum.

Sektion: Die Sektion ergab eine eitrige Meningitis, Hyperämie der Meningen und anatomische Zeichen von Hirndruck, makroskopisch Hyperämie der Nebennierenrinde, ausgedehnte petechiale Hautblutungen.

Epikrise: Es handelt sich um ein 2 Jahre und 4 Monate altes Mädchen. Bei dem Kind lag eine eitrige Meningitis vor. Im Liquor fanden sich 3.464/3

Zellen. Die Behandlung wurde mit Nebennieren-Präparaten, Kreislaufmitteln und mittleren Mengen von Penicillin durchgeführt. Das Kind kam einige Stunden nach der Aufnahme ad exitum.

Fall 5: KG. 1984/55

Kornelia D., Alter 13 Monate

Anamnese: Das 13 Monate alte, kräftig entwickelte Kind, das zu Hause ziemlich akut mit Mattigkeit bis Apathie, Fieber, Erbrechen und Hautblutungen erkrankt war, kam in schwerstkrankem Zustand zur stationären Aufnahme.

Befund: Neben tiefer Bewußtlosigkeit, Krampfanfällen und erheblichen meningitischen Zeichen bestanden eine pseudopneumonische Atmung, Kreislaufkollaps, petechiale Hautblutungen und Cyanose.

Liquorbefund:	Pandy	+
	Zellzahl	2,064/3
	Erreger	Meningokokken

Therapie und Verlauf: Die therapeutischen Maßnahmen wurden sofort eingeleitet mit Strophanthin, Percorten, 100.000 IE Kristall-Penicillin, Infusion von Traubenzucker, Veriazol und max. Penicillin i.m. Trotz intensiver Bemühungen zeigte das Befinden keinerlei Besserung, der Kreislaufkollaps war nicht zu beheben, und das Kind kam 90 Minuten nach der stationären Aufnahme unter Zeichen von Herz- und Kreislaufversagen ad exitum.

Epikrise: Bei dem 13 Monate alten Kind bestand eine Meningitis mit schwerem Verlauf der Erkrankung. Im Liquor fanden sich 2.064/3 Zellen. Pandy positiv. Das Kind kam 90 Minuten nach der Aufnahme ad exitum.

Fall 6: KG. 752/57

Inge D., Alter 7 Monate

Anamnese: Einen Tag vor der Aufnahme bekam das Kind erhöhte Temperatur und Ausschlag. Abends war der Ausschlag verschwunden. Am nächsten Morgen trat er am ganzen Körper wieder auf. Die Temperatur stieg auf 40,20 C. an.

Befund: Der 7 Monate alte Säugling kam in bedrohlichem Zustand bewußtlos zur Aufnahme. Er hatte, über den ganzen Körper verteilt, Hautblutungen und deutliche meningitische Zeichen.

Liquorbefund:	Pandy	+
	Zellzahl	3.464/3
	Erreger	Meningokokken

Therapie und Verlauf: Es wurde sofort mit einer max. Penicillin-Behandlung sowie Solu-Decortin, Percorten und Infusionsbehandlung begonnen. Daneben Gaben von Traubenzucker, Herz- und Kreislaufmitteln. Eine entscheidende Besserung trat jedoch nicht ein. Auf das Penicillin verschwanden im Liquor nach 5 Stunden die Meningokokken. Es traten cerebrale Reizerscheinungen mit Krämpfen, Nystagmus, Somnolenz und Verschlechterung der vorübergehend etwas gebesserten Kreislaufverhältnisse ein. Unter zunehmend zentralen Erscheinungen, Atem- und Herzversagen trat der Tod ein.

Sektion: Bei der Sektion stand eine Meningoencephalitis mit Hirndruck und subarachnoidale Blutungen im Vordergrund.

Epikrise: Bei dem 7 Monate alten Säugling lag eine schwere Meningitis mit Beteiligung des Gehirns vor. Im Liquor fanden sich 3.464/3 Zellen. Das Kind kam 7 Stunden nach der Aufnahme ad exitum.

Der folgende Todesfall stellt einen Sonderfall dar. Hier wurde die eitrige Meningitis geheilt, das Kind starb jedoch später nach Abheilung der Meningokokken-Meningitis an intracerebralen Blutungen aufgrund einer erst später erkannten Hämophilie A. Demzufolge ist der Tod nicht als Folge einer eitrigen Meningokokken-Meningitis aufzufassen und unserer Erfolgsstatistik bezüglich der eitrigen Meningitis nicht zuzurechnen.

KG. 2375/60

M. Franz - Josef, Alter: 7 Monate

Anamnese: Ein paar Tage vor der Aufnahme fühlte sich das Kind heiß an, trank schlecht und erschien schläfrig. Temperatur 39,0°C, zweimal erbrochen, die Temperatur blieb hoch.

Befund: Es handelt sich um ein 7 Monate altes Kind, das im schwerstkranken Zustand zur Aufnahme kam. Keine Hautblutungen. Das Kind war somnolent, berührungsempfindlich, zeigte starken Meningismus und positiven Brudzinsky und Kernig.

Liquorbefund:	Pandy:	++
	Zellen:	6.880/3
	Erreger:	Meningokokken

Therapie und Verlauf: Die Behandlung wurde mit max. Dosen Penicillin durchgeführt und anschließend mit Erycin fortgesetzt. Unter diesen Maßnahmen bildeten sich die meningitischen Erscheinungen allmählich zurück und bei wiederholten Kontrollpunktionen zeigte sich ein Abfall der Zellzahl und des Eiweißwertes zur Norm. Die Temperaturen normalisierten sich jedoch nur langsam.

Im Verlauf der dritten Behandlungswoche kam es, nachdem die Meningitis schon gänzlich abgeklungen war, zu einem erneuten Temperaturanstieg. Das Kind bot zunächst das Bild eines akuten Abdomens und wurde dann erst später deutlich meningitisch und tief somnolent.

Außerdem bestanden ausgedehnte Hautblutungen. Bei der L.P. und S.O.P. wurde blutiger Liquor gewonnen, so daß wieder aufgrund dieses Befundes eine Hirnblutung angenommen werden mußte. Außerdem bot das Kind eine Parese des linken Beines sowie eine Blasenlähmung.

Da schon früher eine vermehrte Blutungsneigung des Kindes aufgefallen war, stellte sich auf ausdrückliches Befragen der Eltern heraus, daß es sich bei dem Patienten um einen Vetter eines Hämophilie-A-Patienten handelte und somit auch bei unserem Kind eine Hämophilie-A anzunehmen war. Es wurde entsprechend mit Frischbluttransfusionen sowie mit Gaben von AHG und ACC 76 behandelt. Unter dieser Behandlung besserte sich der Zustand des Kindes zunächst etwas, es war weniger somnolent und bei der Kontroll-S.O.P. konnte zwar noch xanthochromer Liquor gewonnen werden, der jedoch keine frischen Blutbeimischungen zeigte und steril blieb. In der Folgezeit entfieberte das Kind, es blieb jedoch die Parese des linken Beines, während der Kleine an den oberen Extremitäten zunehmend spastisch wurde. Es bestand eine konstante Blickwendung nach links.

Im Verlaufe der weiteren Behandlung kam es zu einer erneuten Blutung mit deutlicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes und kurzdauernden Krampfzuständen. Atmung und Puls wurden unregelmäßig. Trotz Gegenmaßnahmen verschlechterte sich der Zustand des Kindes weiter, und das Kind kam nach 46-tägiger Behandlung infolge zentraler Atemlähmung ad exitum.

Sektion: Die Sektion ergab eine ungewöhnlich ausgeprägte extra- und intracerebrale mehrzeitige Blutung bei Hämophilie mit weitgehender Zerstörung des Hirngewebes der linken Hirnhälfte.

Epikrise: Bei dem 7 Monate alten Säugling handelte es sich zunächst um eine Meningokokken-Meningitis, die unter max. Penicillin-Behandlung ausheilte. Nach Abklingen der Meningokokken-Meningitis trat das schwere Bild eines Blutungsübels auf dem Boden einer erst später erkannten Hämophilie A auf. Das Kind verstarb an intracerebralen Blutungen.

2. Methodik der Katamneseerhebung

Bei unseren Katamnестischen Erhebungen gingen wir so vor, daß an die Eltern der Kinder Schreiben mit der Bitte um Beantwortung der Fragen verschickt wurden. Der Fragebogen war bewußt einfach gehalten, denn aufgrund früherer Erfahrungen werden komplizierte Fragebögen nicht oder nur ungenügend beantwortet.

UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK

MAINZ

Direktor: Prof. Dr. Köttgen

Mainz, den

Langenbeckstr.1

Sehr geehrter Herr !

Sehr geehrte Frau !

Ihr Kind ..., geb. am ..., hat in der Zeit vom ... bis ... in unserer Klinik gelegen. Es wurde damals wegen einer eitrigen Hirnhautentzündung eingewiesen und behandelt. Wir wären nun sehr daran interessiert zu hören, wie es dem Kind in der Zwischenzeit ergangen ist, um unsere Behandlungsergebnisse zu überprüfen. Dabei interessiert uns ganz allgemein, ob nach Ihrer Meinung das Kind seine Erkrankung störungsfrei überstanden hat oder ob irgendwelche Folgeerscheinungen nach der schweren Erkrankung zurückgeblieben sind.

Ist das Kind jetzt körperlich und geistig altersgemäß entwickelt?

Sind Störungen beim Sehen und Hören aufgetreten?

Hat das Kind späterhin Krämpfe bekommen?

Sind Ihnen andere Schäden aufgefallen?

Herr Oberarzt Professor Dr. Friederiszick hat mich mit der Bearbeitung dieser Fragen beauftragt.

Für die zukünftige Behandlung unserer kleinen Patienten wäre Ihre Antwort für uns von großem Wert.

Wir wären Ihnen für eine baldige Antwort unter Verwendung des beiliegenden Umschlags sehr dankbar.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr

Überraschenderweise erhielten wir von dem größten Teil der Eltern verwertbare Antworten. Nachfolgend die Abschrift von drei Originalbriefen, die als Beispiel für die vielen Zuschriften gelten sollen:

"Über Ihre Anfrage habe ich mich sehr gefreut, denn ich ersehe daraus, wie gründlich Ihre Arbeit in der Kinderklinik erfolgt. Ich versuche, Ihnen ein genaues Bild zu geben, soweit mir dies möglich ist.

Clemens ist von unseren drei Jungen der mittlere und war, wie in Ihrem Schreiben angegeben, vom 17.9. bis 10.10.1959 wegen einer Hirnhautentzündung bei Ihnen eingewiesen. Vor Beantwortung Ihrer Fragen habe ich mit unserem Kinderarzt, Herrn Dr.R. Rücksprache genommen, so daß die Antworten wie von ärztlicher Seite gegeben zu betrachten sind. Clemens ist körperlich und geistig völlig altersgemäß entwickelt. Irgendwelche Störungen beim Sehen oder Hören sind nicht aufgetreten. Krämpfe haben sich nicht eingestellt. Irgendwelche andere Schäden sind nicht aufgetreten. In der Schule hat Clemens bis jetzt keinerlei Schwierigkeiten, er lernt einwandfrei. Besondere Krankheiten sind in der Zwischenzeit nicht aufgetreten, und Clemens ist beim Spiel wild wie ein echter Junge."

"Vor allem dem Herrn Doktor, der unser Kind damals behandelt hat, tausend Dank. Wir können Ihnen nur eine erfreuliche Mitteilung machen. Der Junge ist vollkommen normal und gesund. Körperlich ist er kräftig und gerade gewachsen. Es haben sich keinerlei Schwierigkeiten in den von Ihnen angeführten Punkten gezeigt. Selbst gegen Erkältungskrankheiten ist er nicht so leicht empfänglich wie andere gleichaltrige Kinder. Er geht zur Schule, und wir sind mit seinen Leistungen sehr zufrieden. Für sein Alter ist er sehr wißbegierig und interessiert sich jetzt schon für alle Technik. Anbei ein Bild, dieses Jahr aufgenommen, mit seinen zwei Geschwistern."

"In Beantwortung Ihrer Fragen teile ich folgendes mit:

1. Ute ist körperlich und geistig völlig normal und altersgemäß entwickelt.
2. Störungen beim Sehen und Hören sind nicht aufgetreten.
3. Das Kind hat keinerlei Krämpfe bekommen.
4. Andere Schäden sind mit keine bekannt.

Ute erlernt den Beruf einer Frisense und ist im 3. Lehrjahr und füllt diesen Beruf voll aus.

In diesem Zusammenhang möchte ich der Klinik und den behandelnden Ärzten meinen aufrichtigen Dank sagen, dafür, daß meine Tochter diese Krankheit so überwunden hat."

Und nun noch einige Auszüge aus Briefen:

"...Ich wünsche Ihnen und Ihren Kollegen sowie den lieben Schwestern, daß Gott Ihnen immer eine sichere Hand behält und Ihnen immer beisteht bei solchen schweren Krankheiten..."

"...Somit hat also mein Junge, dank Ihrer hervorragenden Behandlung diese schwere Krankheit ohne jegliche Nachwirkungen sehr gut überstanden."

"...Ihren Fragebogen habe ich mit Dank erhalten. Ich freue mich, daß Sie auch weiterhin für Ihre ehemaligen Patienten Interesse haben. Gerade eine Hirnhautentzündung gehört ja heute noch mit zu den schwersten Krankheiten."

Man konnte aus den Briefen entnehmen, daß die Eltern diese Krankheit als einen besonders schweren Schicksalsschlag empfanden. Die meisten Eltern haben jedoch in ihren Zuschriften ihre Zufriedenheit mit den von uns durchgeführten Behandlungen zum Ausdruck gebracht. Wir erhielten überhaupt keine ablehnenden Zuschriften. Fast jeder Brief drückte in verschiedener Form das Gefühl des Dankes aus. Nach persönlicher Mitteilung von Herrn Professor Dr. Friederiszick trifft diese Einstellung der Eltern kaum für andere Krankheiten, auch nicht für sehr ernsthafte zu. So hat man z.B. bei den vielen Austauschtransfusionen, die bei den Erythroblastosen durchgeführt worden sind, viel seltener ein Wort der Anerkennung und des Dankes gehört.

3. Ergebnisse der Katamneseerhebung

Aus der stationären Behandlung werden die Kinder zum größten Teil als "geheilt" und ohne zunächst feststellbare Cerebralschäden entlassen. Für die Beurteilung eines echten Behandlungserfolges ist aber diese Tatsache allein nicht ausschlaggebend. Erst aufschlußreiche katamnestische Erhebungen - Jahre nach Überstehen der Erkrankung - können eine verlässliche Auskunft über das wirkliche Ausmaß des Therapieerfolges geben. Der positive Eindruck, den man nach der schlagartigen Überwindung der akuten Krankheitsphase gewinnt, wird vermindert, wenn man den weiteren Lebensweg der Kinder verfolgt, die eine eitrige Meningitis überstanden haben. Denn die katamnestischen Erhebungen zeigen, daß ein Teil der als geheilt entlassenen Kinder Spätschäden zurückbehalten hat.

In Anlehnung an Hüther und Kienitz (30) bezeichnen wir die Kinder als geheilt, die funktionell einwandfrei gesund geblieben sind. Veränderungen, die sich mit verfeinerten Untersuchungsmethoden (EEG) hätten feststellen lassen, wurden nicht berücksichtigt.

Bei der Einteilung der Dauerfolgen verfahren wir wie Hütner und Kienitz (30) und unterteilten die Spätfolgen in organische Dauerschäden und in vegetativ-nervöse und psychische Störungen.

Von den 151 katamnestisch erfaßten Kindern mit überstandener Meningokokken-Meningitis gehören 34 dem Zeitraum von 1948 - 1953 und 117 dem Zeitraum von 1954 - 1962 an.

Bei 7 Kindern, die im Zeitraum 1948 - 1953 behandelt wurden, blieben organische Dauerschäden zurück. Einzelheiten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 13: Organische Dauerschäden

Vor der Einführung von "maximaler" Penicillinbehandlung (1948 - 1953)

1930/50	Helene H.	Arm- und Beinlähmung re.
2051/51	Beate T.	Hemiplegie
1565/50	Elisabeth R.	schwerer Intelligenzdefekt
1793/49	Georg H.	völlige Taubheit
1653/50	Monika D.	re. Ohr taub, re. Auge Sehstörung
1057/49	Karl-Heinz W.	re. Ohr taub
273/53	Wilfried M.	Schwerhörigkeit und Gleichgewichtsstörung

Drei Kinder zeigten Taubheit. Eines der drei ist völlig taub und infolgedessen stumm. Die beiden anderen Kinder sind auf dem rechten Ohr taub, eines von diesen beiden Kindern hat zusätzlich eine Sehstörung am rechten Auge. Ein viertes Kind war schwerhörig und hatte Gleichgewichtsstörungen. Bei zwei anderen Kindern zeigten sich Lähmungen, das eine ist rechtsseitig stark gelähmt. Bei dem anderen sind der rechte Arm und das rechte Bein gelähmt. Ein Kind ist infolge eines schweren Intelligenzdefektes geistig weit zurückgeblieben.

Nach Einführung der "maximalen" Penicillinbehandlung im Zeitraum 1954 bis 1962 zeigten 10 Kinder organische Dauerschäden, wie die folgende Tabelle zeigt:

Tabelle 14: Organische Dauerschäden

Nach der Einführung von "maximaler" Penicillinbehandlung (1954 - 1962)

189/55	Karl-Heinz T.	Hemiparese, Sehstörung und Krämpfe
1694/55	Uwe K.	völlige Taubheit
673/62	Frank E.	völlige Taubheit
2737/57	Thomas E.	li. Ohr taub
864/54	Jutta E.	Schwerhörigkeit u. Gleichgewichtsstörung
1515/54	Willi B.	Schwerhörigkeit
555/57	Hans-Dieter B.	Schwerhörigkeit
1466/60	Christine M.	Schwerhörigkeit
2179/57	Uta M.	Schielen
1299/58	Monika-Maria W.	Schielen

Durch die hochdosierte Penicillinbehandlung ist es möglich geworden, den Liquor erstaunlich schnell zu sanieren, eine rasche Entfieberung zu erzielen und die akute Krankheitsphase schlagartig zu überwinden. Folglich ist man geneigt, eine bessere Ausheilungstendenz zu erwarten und die so schädlichen Nachwirkungen auf ein Minimum reduziert zu sehen.

Tatsächlich sind organische Dauerschäden, die als Spätfolgen einer überstandenen Meningokokken-Meningitis im Zeitraum 1954 - 1962 aufzufassen sind, nur bei 10 Kindern beobachtet worden.

Dabei handelt es sich in dem ersten Fall um einen wirklich schweren Defektzustand. Das Kind leidet unter Sehschwäche, Hemiparese und Krämpfen. Bei dem zweiten Kind und bei dem dritten Kind handelt es sich um völlige Taubheit. Die beiden Kinder sind in Taubstummenanstalten untergebracht worden. Bei dem 4. Fall ist das Kind linksseitig ertaubt. Der 5. Fall weist eine Innenohrschädigung auf, das Kind ist schwerhörig und hat gleichzeitig Gleichgewichtsstörungen. Bei dem 6., 7. und 8. Fall stellte man eine Schwerhörigkeit fest. Bei den letzten beiden Kindern wurde ein Strabismus beobachtet. Drei andere Kinder sind Brillenträger. Dafür möchten wir aber nicht die Meningokokken-Meningitis verantwortlich machen, da hierfür keine aus-

reichende Begründung vorhanden ist. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß bei der Entlassung aus der klinischen Behandlung mit maximalen Penicillindosen bei drei Kindern ein Hydrocephalus leichteren Grades, bei einem vierten eine Abduzensparese eruiert wurden. Die katamnestischen Erhebungen ergaben, daß die Abduzensparese ausgeheilt war, während sich die drei Hydrocephalen zu funktionell tüchtigen und geistig altersgemäßen Kindern mit später normalem Kopfwachstum entwickelt hatten.

In der folgenden Tabelle sind die organischen Dauerschäden der beiden Zeiträume zusammengestellt.

Tabelle 15: Organische Dauerschäden

Taubheit	6 mal
Schwerhörigkeit	5 mal
Lähmungen	3 mal
Gleichgewichtsstörungen	2 mal
Sehstörung	2 mal
Schielen	2 mal
Krämpfe	1 mal
Schwere Intelligenzdefekte	1 mal

Aus unseren Erhebungen ist zu ersehen, daß elf der 17 Fälle mit organischen Dauerschäden Störungen von seiten des Gehörorgans aufweisen. Bemerkenswert ist es, daß wir von diesen Hörstörungen ohne Nachuntersuchung nichts erfahren hätten. Nachuntersuchungen in längeren Abständen sind sicher zweckmäßig, da gerade Hörstörungen bei Säuglingen und Kleinkindern außerordentlich schwer zu erfassen sind. Zu erwähnen wäre ferner, daß bei keinem Kind Blindheit als Spätfolge aufgetreten ist, ebenso ist im Zeitraum 1954 bis 1962 kein schwerer Intelligenzdefekt beobachtet worden. Im Gegensatz zu Pneumokokken-Meningitis (J. Bäumner (3)) und Influenza-Meningitis (P. Bäumner (4)).

Tabelle 16:

Autor	Zeitraum	Anzahl der Meningokokken- Meningitiden	Gestorben		erfaßt		org. Def.	
			abs.	ca. %	abs.	ca. %	abs.	ca. %
Anspach (1) (Leipzig)	1924-1934	73	47	64,3	21	80,7	9	42,0
Hüther und Kienitz (30) (Münster)	1936-1947	69	21	30,4	28	58,3	15	53,0
Janicek und Martischig (31) (Wien)	1937-1947	94	22	23,4	55	76,4	17	31,0
Cavellat et al. (8) Frankreich	1951-1957	34	1	3,0	27	81,8	12	47,0
Külz (42) (Rostock)	1955-1959	48	3	6,0	38	84,4	11	32,0
Hüther und Kienitz (30) (Münster)	1948-1959	76	4	5,2	36	50,0	7	19,0
Mainz								
Vor maximaler Penicillin-Behandlung	1948-1953	41	4	9,5	34	92,0	7	20,5
Nach maximaler Penicillin-Behandlung	1954-1962	127	2	1,5	117	93,6	10	8,5
Vor und nach maximaler Penicillin-Behandlung	1948-1962	168	6	3,5	151	93,1	17	11,3

Tabelle 16 gibt die Behandlungsergebnisse der Meningokokken-Meningitis nach Angaben verschiedener anderer Autoren an.

Vor Einführung der Sulfonamide stellte Anspach (1) bei 42% der erfaßten Fälle organische Dauerschäden fest. Hüther und Kienitz (30) fanden nach der Einführung der Sulfonamide 53%, Janicek und Martischinig (31) 31% organische Dauerschäden bei den von ihnen erfaßten Meningokokken-Meningitis-Fällen. Cavellat et al. (8), Külz (42), Hüther und Kienitz (30) konnten bei der zusätzlichen Anwendung der Antibiotika eine entsprechende Prozentsatzquote von 47%, 32% und 19% an organischen Dauerschäden feststellen.

Stellt man diese Ergebnisse nebeneinander, dann fällt auf, daß bei den organischen Defektheilungen kein großer Fortschritt zu verzeichnen war. Vergleicht man aber die entsprechende Prozentsatzquote der Letalität in den verschiedenen Perioden bei den oben aufgeführten Autoren, dann zeigt sich der eigentliche Fortschritt der Behandlung der Meningokokken-Meningitis.

Der Erfolg der Behandlung kann nicht nur in der Verringerung der Anzahl der Defektheilungen gesehen werden, sondern in einer starken Abnahme der Letalität. Die Kinder, die früher an Meningokokken-Meningitis starben, können heute zum größten Teil gerettet werden, doch kommt es nicht bei allen zu einer völligen Heilung. Nach Friederiszick (15) ist dies der Preis für die starke Verminderung der Letalität.

Ein Teil der Kinder, die früher starben, wird heute defektgeheilt; ein Teil der Kinder, die früher organische Dauerschäden behielten, weist heute psychische und nervöse Störungen auf, die jedoch zum Teil vorübergehender Natur sind.

Nach Einführung der "maximalen" Penicillinbehandlung in Mainz sind bei einer Letalität von 1,5% und organischen Dauerschäden von 8,5% die günstigsten und eindrucksvollsten Behandlungsergebnisse erreicht worden.

Über die vegetativ-nervösen und psychischen Störungen gibt die nachfolgende Tabelle Aufschluß (geordnet nach der Häufigkeit).

Tabelle 17: Vegetativ-nervöse und psychische Störungen leichteren Grades

	vor maximaler Penicillin- Behandlung	nach maximaler Penicillin- Behandlung	Gesamt- zahl
Nervosität	4	12	16
leichte Intelligenzstörung (Schulschwierigkeiten)	4	10	14
Kopfschmerzen	5	5	10
Infektanfälligkeit	3	3	6
Wetterfühligkeit	-	4	4
Schreckhaftigkeit	-	4	4
schnelle Ermüdbarkeit	1	1	2
Konzentrationsschwäche	-	2	2
Angstzustände	-	2	2
Einnässen	-	2	2
Infektkrämpfe	-	1	1
Sprachstörung	-	1	1
Zahl der beobachteten Störungen	17	47	64
Zahl der Kinder	13	36	49

Insgesamt zeigten 49 Kinder vegetativ-nervöse und psychische Störungen leichteren Grades, 13 Kinder vor maximaler Penicillinbehandlung und 36 nach maximaler Penicillinbehandlung.

Tabelle 18: Katamnestische Behandlungsergebnisse der Meningokokken-Meningitis-Fälle an der Universitäts-Kinderklinik Mainz

Mainz	Zeitraum	Anzahl der erfaßten Meningokokken-Meningitiden		organische Defekte		Vegetativ-nervöse Störungen	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
Vor maximaler Penicillin-Behandlung	1948-1953	34	92,0	7	20,5	13	41,0
nach maximaler Penicillin-Behandlung	1954-1962	117	93,6	10	8,5	36	30,7
Vor und nach maximaler Penicillin-Behandlung	1948-1962	151	93,2	17	11,3	49	32,4

Man sieht jedenfalls, daß neben den seltenen organischen Dauerschaden bei einigen Kindern leichte vegetative, nervöse und psychische Störungen auftreten können. Hüther und Kienitz (30) indessen vertreten die Meinung, daß es problematisch ist, diese Erscheinungen für eine Folge der eitrigen Meningitis zu halten. In diesem Zusammenhang seien zwei Faktoren erwähnt, die sicherlich dabei eine Rolle spielen.

a) Die Konstitution

Durch Sippenuntersuchungen konnte festgestellt werden, daß u.a. die Meningokokken-Meningitis in Sippen vorkommt, bei denen die Zeichen der "neuro-psychasthenischen Diathese" festgestellt werden können. Unter diesem Begriff sind eine große Reihe von teils psychischen, teils nervösen Vorkommnissen festgestellt worden, bei denen eine erbliche Veranlagung offensichtlich ist (Hofmeier (69)).

b) Das Milieu

Bei der Untersuchung von 2400 Schulanfängern auf ihre körperlich-seelische Entwicklung kam v. Harnack (68) zu folgenden Ergebnissen: Hypertonik, pathologische Gewohnheiten, Schlafstörungen und Appetitlosig-

keit fanden sich jeweils bei einem Fünftel der Kinder. Heftige Schmerzzustände und ausgeprägte Zeichen vegetativer Übererregbarkeit fanden sich bei 7%, starker Trotz und Furchtsamkeit bei 5,8%, Enuresis noch zu Schulbeginn bei 1,7%, Stottern, Stammeln und verzögerte Sprachentwicklung fanden sich jeweils bei 1,2% der Kinder. Insgesamt zeigten 61% aller Kinder eine oder mehrere ausgeprägte Störungen, die sich als abhängig von der Einwirkung schädigender Milieufaktoren erwiesen.

Krämpfe

1. Krämpfe während der Erkrankung

Bei unserem Krankengut traten in 26 Fällen der 151 statistisch bewerteten Fälle während der Erkrankung an Meningokokken-Meningitis Krämpfe auf, so daß sich eine Krampfbereitschaft von 17,2% errechnen ließ. Es zeigte sich weiter, daß das Säuglingsalter am stärksten betroffen ist. Bei 21 dieser 26 während der Erkrankung von Krämpfen befallenen Kinder lag das Alter unter 2 Jahren.

2. Krampfleiden als Folgezustand

Nach Überwindung der Meningokokken-Meningitis kam es nur in einem der erfaßten Fälle zu einem erneuten Auftreten von Krampfanfällen. Von seltenen Ausnahmen abgesehen, gehören Krampfleiden nicht zu den Spätfolgen nach Abheilung einer Meningokokken-Meningitis.

Kurzfristige Behandlung mit maximalen Penicillindosen

Bei der maximalen Penicillinbehandlung kann man bei frischen Fällen schon nach kurzer Zeit, ja nach 24 Stunden, eine völlige Sanierung des Liquors und der Meningen erreichen. Es wurden 14 Fälle kurzzeitig, etwa 24 - 36 Stunden, mit maximalen Dosen von Penicillin-G-Natrium behandelt. Bei den Entlassungsbefunden stellte man zweimal Hydrocephalus leichten Grades, bei einem dritten Kind Abduzensparese fest. Die katamnestische Erhebung ergab, daß die Abduzensparese geheilt und die beiden Hydrocephalen funktionell tüchtig und geistig altersgemäß entwickelte Kinder geworden sind. Allerdings wurde bei einem der übrigen Kinder Schwerhörigkeit, bei einem weiteren Schielen festgestellt.

Die zusätzliche Verabreichung von Sulfonamiden

Es wurde auch die zusätzliche Verabreichung von Sulfonamiden bei der maximalen Penicillinbehandlung in Betracht gezogen. Von den 117 erfaßten Fällen,

denen maximale Penicillindosen gegeben wurden, bekamen zusätzlich 71 Fälle Sulfonamide. Nach den katamnästischen Erhebungen behielten 6 Kinder von diesen 71 Fällen organische Dauerschaden zurück. Von den übrigen 46 Fällen, die nur mit maximalen Penicillindosen behandelt wurden, sind 4 Kinder mit organischen Dauerschaden behaftet. Die Ergebnisse deuten auf keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarten hin, so daß Penicillin-G-Natrium in hochdosierten Mengen als das Mittel der Wahl angesehen werden kann.

Rezidive

Während der stationären Behandlung oder nach der Entlassung der Kinder wurden Meningokokken-Meningitis-Rezidive in Form erneut auftretender stärkerer Allgemeinsymptome, einhergehend mit Zellvermehrung im Liquor, nicht beobachtet. Wir können demnach in dieser Hinsicht die Beobachtungen von Külz (42) unterstützen. Berner (5) hat über eine Zunahme von Rezidiven bei eitrigen Meningitiden während der Sulfonamid- und Antibiotika-Ära berichtet.

4. Die Abhängigkeit der Behandlungsergebnisse der Meningokokken-Meningitis von:

a. Art der Therapie

Um einen Einfluß zwischen zwei Größen nachweisen zu können, muß man innerhalb dieser Größen verschiedene Klassen unterscheiden, wenn man nicht genau messen kann. Für die Beurteilung des Behandlungserfolges haben wir zwischen Letalität und organischen Dauerschaden einerseits und psychovegetativen Störungen andererseits unterschieden. Die Beurteilung des Erfolges ist demzufolge zweigleisig. Um keine Information zu verlieren, wurden bei der statistischen Prüfung jeweils beide Kriterien herangezogen.

Es wird nun überprüft, ob die Anwendung der maximalen Penicillinbehandlung bei den an Meningokokken-Meningitis erkrankten Kindern bessere Behandlungsergebnisse zeigt. Hier lassen sich die Behandlungsergebnisse zu folgenden Vierfelderschemen zusammenfassen:

Tabelle 19:

Art der Therapie	Org.Dauer- schäden u. gestorben	Heilung		Vegetative Störungen	Heilung	
Vor maximaler Pc-Behandlung	11	27	38	13	21	34
Nach maximaler Pc-Behandlung	12	107	119	36	81	117
	23	134	157	49	102	151

Es errechnet sich einmal ein X^2 von 6,757, d.h. bei einem Freiheitsgrad ist die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%. Es läßt sich also mit hinreichender Sicherheit behaupten, daß die Kinder, bei denen maximale Penicillinbehandlung angewandt wurde, einen besseren Behandlungserfolg in bezug auf organische Dauerschäden und Sterblichkeit aufweisen. Das Ergebnis ist signifikant. Zum anderen wurde mit einem X^2 von 0,372 ein Wert gefunden, der im Bereich der Zufälligkeit liegt. Demnach ist zwischen der Art der Therapie und dem Behandlungsergebnis bezüglich der psycho-vegetativen Störungen keine Beziehung nachzuweisen.

b. Alter

Es ist bei anderen Meningitiden zu konstatieren, daß die Behandlungsergebnisse deutlich altersabhängig sind. So hat J. Bäumner (3) für die Pneumokokken-Meningitis nachgewiesen, daß bei dieser Erkrankung um so mehr Kinder sterben bzw. Defektheilungen aufweisen, je jünger sie sind.

Es war nun auch für die Meningokokken-Meningitis zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen Alter und Behandlungsergebnissen besteht. Für die Altersgliederung empfiehlt sich im vorliegenden Fall die Unterscheidung: jünger als 1 1/2 Jahre und älter als 1 1/2 Jahre, da der Median der Altersverteilung etwa bei diesem Zeitpunkt liegt. Bezüglich der Letalität läßt sich das anhand unseres Krankengutes statistisch nicht beurteilen, da die Sterblichkeitszahlen zu niedrig sind. Faßt man nun Todesfälle und Defektheilungen zusammen, dann ergeben sich folgende Vierfelderschemen:

Tabelle 20:

Alter	Org.Dauer- schäden u. gestorben	Heilung		Vegetative Störungen	Heilung	
Jünger als 1 1/2 Jahre	15	68	83	21	57	78
Älter als 1 1/2 Jahre	8	66	74	28	45	73
	23	134	157	49	102	151

Die nach Formel 1 errechneten χ^2 -Werte liegen beide im Zufallsbereich. Betrachtet man die Vergleichszahlen, so ist eine Tendenz für eine schlechtere Prognose bei den Jüngeren erkennbar. Statistisch betrachtet ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant. Umgekehrt ist es bei den vegetativen Störungen. Hier scheint eine Tendenz zu bestehen, daß solche Störungen häufiger bei älteren Kindern beobachtet werden. Dabei muß aber in Betracht gezogen werden, daß manche dieser Störungen bei Kleinkindern noch gar nicht in Erscheinung treten.

c. Geschlecht

Es wurde nachgewiesen, daß Knaben häufiger als Mädchen erkranken, hinsichtlich der Behandlungserfolge besteht aber offensichtlich keine Geschlechtsunterschiedlichkeit. Es wurde daher der Frage nachgegangen, ob das Geschlecht bei dem Behandlungserfolg eine Rolle spielt.

Die Behandlungsergebnisse wurden in folgenden Vierfelderschemen zusammengestellt:

Tabelle 21:

Geschlecht	Org.Dauer- schäden u. gestorben	Heilung		Vegetative Störungen	Heilung	
♂	11	83	94	26	66	92
♀	12	51	63	23	36	59
	23	134	157	49	102	151

Die nach Formel 1 errechneten χ^2 -Werte von 1,099 und 1,42 liegen beide im Bereich des Zufalls, so daß man aus den vorliegenden Daten keinen Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und Geschlecht finden kann.

d. Krämpfe

Es soll überprüft werden, ob die Kinder, die bei der Erkrankung an Meningokokken-Meningitis krampften, eine schlechtere Prognose haben als solche, die nicht bei dieser Erkrankung gekrampft haben. Die Behandlungsergebnisse wurden in folgenden Vierfelderschemen zusammengestellt.

Tabelle 22:

	Org.Dauer- schäden u. gestorben	Heilung		Vegetative Störung	Heilung	
ohne Krämpfe	18	113	131	41	87	128
mit Krämpfen	5	21	26	8	15	23
	23	134	157	49	102	151

Es errechnet sich einmal ein χ^2 -Wert von 0,176. Dies liegt innerhalb des Bereiches der möglichen Zufallsschwankungen. Zum anderen errechnet sich ein χ^2 -Wert von 0,0003, ein Wert, der bei weitem im Bereich der Zufälligkeit liegt. Anhand unseres Materials kann man also keinen sicheren Zusammenhang zwischen Krämpfen und Behandlungserfolg nachweisen. Als Fazit ist zu sagen, daß

1. Krämpfe während der Meningokokken-Meningitis prozentual viel seltener als bei Pneumokokken-Meningitis und Influenza-Meningitis auftreten (J. Bäumner (3), P. Bäumner (4)).
2. Die Abhängigkeit der Prognose von den Krämpfen nicht feststellbar ist.
3. Krampfleiden als Folge einer Meningokokken-Meningitis, von seltenen Ausnahmefällen abgesehen, keine Rolle spielen.

e. Beginn der Therapie

Wie einleitend beschrieben, beginnt die Meningokokken-Meningitis nach einem uncharakteristischen Prodromalstadium im allgemeinen akut mit unübersehbaren schweren Krankheitserscheinungen. Leider kommt dennoch ein

Teil der erkrankten Kinder verspätet zur Klinikeinweisung. Es soll nun die Hypothese überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Beginn der Behandlung und den Behandlungsergebnissen besteht. Dafür wurden die folgenden Vierfelderschemen zusammengestellt.

Tabelle 23:

Beginn der Therapie	Org.Dauerschäden u. gestorben	Heilung		Vegetative Störungen	Heilung	
vor 2 Tagen nach Beginn der Erkrankung	8	100	108	31	72	103
nach 2 Tagen nach Beginn der Erkrankung	15	34	49	18	30	48
	23	134	157	49	102	151

Es läßt sich einmal ein χ^2 von 12,71 errechnen, welches einem $P_0 < 0,001$ entspricht. Das heißt, die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 0,1%. Es läßt sich also mit Sicherheit behaupten, daß bei den Kindern mit verzögertem Therapiebeginn die schlechtere Prognose bezüglich der organischen Dauerschäden und der Sterblichkeit zu erwarten ist. Das Ergebnis ist signifikant. Hingegen konnte bei psycho-vegetativen Störungen mit einem χ^2 von 0,515 kein Zusammenhang mit den Behandlungsergebnissen gefunden werden, denn der Wert liegt im Bereich der Zufälligkeit. Bezüglich der Abhängigkeit der Prognose vom Behandlungsbeginn ergeben sich ähnliche Ergebnisse wie bei Pneumokokken-Meningitis und Influenza-Meningitis.

Es wurde statistisch einerseits gezeigt, daß die Behandlungsergebnisse bei den an Meningokokken-Meningitis erkrankten Kindern bezüglich der Sterblichkeit und der organischen Dauerschäden vom Beginn der Therapie abhängen. Andererseits besteht ein Zusammenhang zwischen Behandlungserfolg und der Anwendung von maximaler Penicillinbehandlung. Um nun den eigentlichen Wert der maximalen Penicillinbehandlung zu bestimmen, mußte eine Rolle, die der Beginn der Therapie spielt, ausgeschlossen werden. Damit wird erreicht, daß nicht das eine Kriterium durch das andere verschleiert wird, und es werden vorgetäuschte Schlüsse verhindert. Es wurde deshalb folgendes Schema aufgestellt.

Tabelle 24:

Art der Therapie	Vor 2 Tagen nach Beginn d. Erkrankung			nach 2 Tagen nach Beginn d. Erkrankung		
	Org.Dauer- schäden u. gestorben	Heilung		Vegetative Störungen	Heilung	
vor maximaler Pc-Behandlung	5	21	26	6	6	12
nach maximaler Pc-Behandlung	3	79	82	9	28	37
	8	100	108	15	34	49

Man konnte nun so vorgehen, daß man das X^2 für jedes Quadrat berechnet; dabei werden die Fallzahlen jedoch kleiner, durch die sog. Standardisierung kann man den Effekt des Beginns der Behandlung jedoch auch ausschalten. Man geht dabei so vor: für jede der beiden Tafeln getrennt werden die Erwartungswerte aus den Randsummen berechnet, dann addiert man jeweils die beiden Erwartungswerte, die einander entsprechen. Mit diesen Erwartungswerten führt man die X^2 -Prüfung in der Gesamttabelle durch.

Es ergibt sich ein X^2 von 8,05, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 1%. So kann mit Sicherheit behauptet werden, daß der Erfolg bei der maximalen Penicillintherapie auch nach Ausschluß des Einflusses des Therapiebeginns signifikant ist.

G. PERAKUTE MENINGOKOKKENSEPSIS (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom)

Bei der überwiegenden Mehrzahl der schweren Meningokokkeninfektionen steht die eitrige Meningokokken-Meningitis ganz im Vordergrund des Krankheitsgeschehens. Jedoch finden sich bei zahlreichen Meningokokken-Meningitiden zusätzliche Krankheitssymptome, die darauf hinweisen, daß die eitrige Meningokokken-Meningitis letztlich nur einen besonders schwerwiegenden Befund im Rahmen einer schweren Allgemeininfektion im Sinne einer Meningokokkensepsis darstellt.

Dafür spricht insbesondere die Tatsache, daß sich bei der Mehrzahl aller Meningokokken-Meningitis-Fälle charakteristische Hauteffloreszenzen finden. Es handelt sich dabei vor allem um Petechien von sehr verschiedener Zahl und Ausdehnung, in denen sich sehr häufig die Erreger nachweisen lassen. Selten treten zu diesen petechialen Effloreszenzen größere Sugillationen von verschiedener Ausdehnung und Lokalisation.

So ergibt sich ein fließender Übergang von reinen Meningitiden über die allgemeine Meningokokkensepsis bis hin zu den schwersten perakut verlaufenden Sonderformen, die auch als Waterhouse-Friderichsen-Syndrom beschrieben werden.

Stuber und Hitzig (63) schreiben: "Unter Waterhouse-Friderichsen-Syndrom verstehen wir die von Waterhouse 1911 erstmals erwähnte, von Friderichsen 1918 eingehend beschriebene, aber erst 1935 in ihrer Meningokokkennatur von Bamatter (2) erkannte, rasch tödlich verlaufende Sepsis ohne wesentliche Zeichen der Infektabwehr. Eine Meningitis ist nicht nachzuweisen, eine Blutleukocytose fehlt zumeist. Die Patienten erkranken unvermittelt hochfebril, sie fallen oft sehr schnell in einen Schockzustand, weisen auf der ganzen Haut eine rasch zunehmende Zahl petechialer Eruptionen und totenfleckenähnlicher Verfärbungen auf und sterben wenige Stunden nach Beginn der Krankheit an irreparablen Kreislaufversagen. Bei der Sektion ist der auffallendste Befund die Blutung in die Nebennierenrinden, wobei alle Übergänge von nur mikroskopisch feststellbaren bis zu massiven, von bloßem Auge sichtbaren Hämorrhagien vorkommen."

Die Krankheitsfälle, die einerseits diesen stürmischen Verlauf gezeigt haben, andererseits eine kleine oder überhaupt keine Zellvermehrung im Liquor erkennen ließen, wurden unter dem Namen "perakute Meningokokkensepsis (PMS)" eingeordnet. Obwohl diese Fälle von PMS unter anderem gerade dadurch gekennzeichnet sind, daß es nicht zur Ausbildung einer eitrigen Meningitis kommt, sollen sie doch im Rahmen dieser Arbeit als schwerste Sonderform der Meningokokkenkrankungen ihre Berücksichtigung finden.

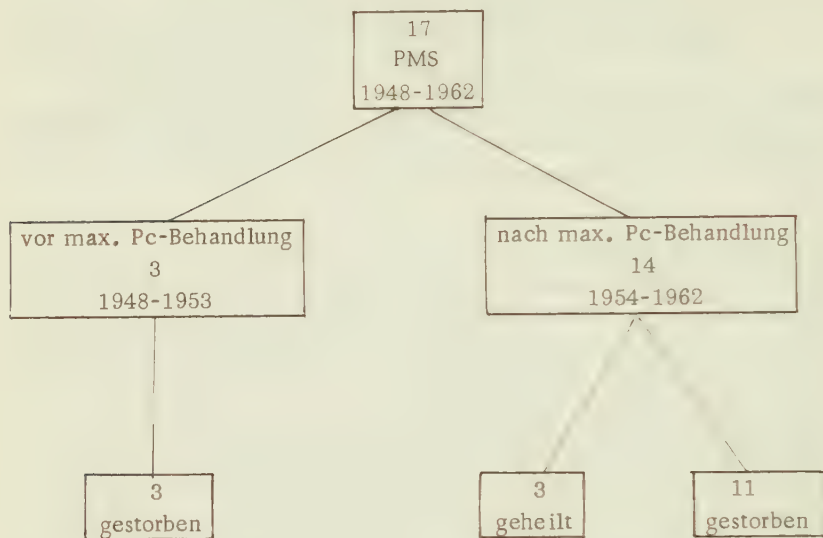
In den Beobachtungsjahren 1948 - 1962 wurden insgesamt 17 Fälle von perakuter Meningokokkensepsis an der Universitäts-Kinderklinik Mainz beobachtet.

Tabelle 25:

Jahrgang	Meningokokken-Meningitis und Meningokokkensepsis		Waterhouse-Friderichsen- Syndrom	
	Mainz	Stuber u. Hitzig Zürich u. Bern	Mainz	Stuber u. Hitzig Zürich u. Bern
	1948-1962	1950-1960	1948-1962	1950-1960
1948	-	-	1	-
1949	4	-	1	-
1950	9	4	-	-
1951	13	13	-	1
1952	12	5	-	-
1953	11	5	1	1
1954	13	5	1	1
1955	14	8	4	1
1956	13	13	-	1
1957	19	14	2	2
1958	16	16	2	-
1959	8	17	2	3
1960	14	17	1	1
1961	8	-	2	-
1962	14	-	-	-
	168	117	17 (9,1%)	11 (8,6%)

Tabelle 25 gibt eine Zusammenstellung der Häufigkeit der Meningokokken-Meningitis und Meningokokkensepsis in Mainz von 1948 bis 1962, in Zürich von 1950 bis 1960 und in Bern von 1957 bis 1960 - die letztgenannten zusammen aufgeführt - in den einzelnen Jahren. Die Fälle des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms aus den entsprechenden Jahren werden den Meningokokken-Meningitiden und Meningokokkensepsisfällen gegenübergestellt. Auffallend sind die erstaunlich ähnlichen Werte des Materials sowohl in quantitativer als auch in qualitativer Hinsicht.

Abb. 5: Die Behandlungsergebnisse der perakuten Meningokokkensepsis an der Universitäts-Kinderklinik Mainz (1948 - 1962)



In der Abb. 5 sind unsere 17 Fälle von PMS weiter aufgegliedert. Drei Fälle entfielen auf die Periode vor der Einführung der "maximalen" Penicillinbehandlung. Diese drei Kinder sind gestorben. Demgegenüber wurden 14 Fälle nach der Einführung der "maximalen" Penicillinbehandlung aufgenommen. Ein Kind war tot, bevor es zur Aufnahme kam. Zwei andere Kinder starben noch bevor die maximale Penicillinbehandlung angewandt werden konnte. Bei 8 weiteren Kindern blieb der Behandlungserfolg aus. Drei Kinder konnten geheilt werden. Im allgemeinen wird angegeben, daß die PMS immer zum Tode führt. Wir möchten aber feststellen, daß sich die drei Erkrankungsfälle, die schließlich geheilt werden konnten, in der Symptomatik und in der kritischen Anfangsphase in keiner Weise von der Mehrzahl der anderen Fälle, die zum Tode führten, unterschieden.

Abhängigkeit der Behandlungsergebnisse der PMS von:

Alter: Es soll überprüft werden, ob das Alter bei der PMS eine Rolle für den Ausgang der Erkrankung spielt. Die Zahlen lassen sich im Vierfelderschema zusammenfassen, wobei die Todesfälle den Fällen von Geheilten gegenübergestellt werden.

Tabelle 26:

Alter	gestorben	geheilt	
jünger als 1 1/2 Jahre	7	3	10
älter als 1 1/2 Jahre	7	0	7
	14	3	17

Da eines der Felder überhaupt nicht besetzt ist, darf man das χ^2 -Verfahren nicht anwenden. Die Hypothese, ob ein Zusammenhang zwischen den Merkmalen besteht, wird in diesem Fall mit dem Fisher-Test überprüft. Dazu ist keine Berechnung erforderlich. Für jede Vierfeldertafel kann man die Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 aus einem Tafelwerk entnehmen (Finney et al. (14)).

Im vorliegenden Fall ist $P_0 > 0,05$. Ein Zusammenhang zwischen Alter und Behandlungserfolg kann statistisch anhand unseres Materials nicht nachgewiesen werden.

Geschlecht: Es wurde in Betracht gezogen, ob das Geschlecht bei den Behandlungsergebnissen der PMS eine Rolle spielt. Die entsprechenden Behandlungsergebnisse wurden in einem Vierfelderschema dargestellt.

Tabelle 27:

	gestorben	geheilt	
♂	8	3	11
♀	6	0	6
	14	3	17

Nach dem Fisher-Test ist $P_0 > 0,05$. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist also größer als 5%. Der Wert liegt im Bereich der Zufallsschwankungen, so daß sich kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Behandlungsergebnissen nachweisen läßt. Bei unserem Krankengut erkrankten insgesamt 11 Jungen und 6 Mädchen an PMS.

Art der Therapie: Es soll nun überprüft werden, ob die Einführung der Behandlung mit maximalen Penicillindosen einen Einfluß auf den Ausgang der PMS hat. Mit den Behandlungsergebnissen wurde ein Vierfelderschema aufgebaut.

Tabelle 28:

	gestorben	geheilt	
vor maximaler Penicillinbehandlung	3	2	3
nach maximaler Penicillinbehandlung	7	3	10
	10	3	13

Es läßt sich nach dem Fisher-Test ein Wert von $P_0 > 0,05$ ermitteln, welcher im Bereich der Zufälligkeit liegt. Durch die Behandlung mit maximalen Penicillindosen wurde also kein merklicher Erfolg bei der PMS erzielt, der bei der vorliegenden geringen Zahl von Fällen statistisch nachweisbar wäre.

Im Gegensatz zu dem guten Behandlungserfolg bei der Meningokokken-Meningitis sprachen die angewandten Behandlungsmethoden im allgemeinen bei der PMS nicht an. Bezüglich der Erfolge unserer antibiotischen Therapie stimmen wir mit Rossi überein, daß der fondroyante Verlauf der PMS auch durch die maximale Penicillinbehandlung nicht entscheidend zu beeinflussen ist.

Es sei aber in diesem Zusammenhang auf drei Fälle hingewiesen, die das Krankheitsbild einer PMS boten und deren Liquorzellzahl nicht erhöht war, die jedoch mit maximalen Penicillindosen geheilt werden konnten. Bei der katamnästischen Erhebung konnte festgestellt werden, daß bei keinem der drei Fälle Defektschäden als Folge dieser Erkrankung zurückblieben. Die drei Kinder sind völlig gesund.

Es muß aber auch betont werden, daß bei der PMS neben bzw. vor der antibiotischen Therapie andere Behandlungsmaßnahmen eine maßgebliche Rolle spielen.

1. Cortison bzw. Cortisonderivate

Früher hat man den plötzlichen Tod bei PMS auf die akut einsetzende Nebenniereninsuffizienz zurückgeführt. Seit 1949 wurden in Mainz demzufolge Cortison oder seine Derivate beim Waterhouse-Friderichsen-Syndrom angewandt. Unsere negativen Ergebnisse bestätigen die allgemeine Erfahrung, daß die Einführung der Corticoid-Therapie zu keiner entscheidenden Besserung der Prognose der PMS geführt hat (May (47)). Man kann aus diesem therapeutischen Mißerfolg auch den Schluß ziehen, daß die plötzliche Nebenniereninsuffizienz nicht der entscheidende Faktor in der Pathogenese der PMS ist.

2. Kreislaufmittel der Adrenalinreihe

Da beim Waterhouse-Friderichsen-Syndrom offensichtlich ein schwerer Schock vorliegt, erhielten alle unsere Patienten Kreislaufmittel verschiedener Art, und zwar Veriazol, Suprarenin und Noradrenalin u.a. Eine entscheidende Besserung der Behandlungsergebnisse wurde dadurch nicht erzielt. Neuerdings wird auch aus theoretischen Gründen der Wert einer Behandlung mit Noradrenalin bzw. Suprarenin in Zweifel gezogen. Beim Tierversuch wurde festgestellt, daß nach kleinen intravenös injizierten Mengen von Meningokokkendothelin die Gefäße an der Stelle, wo Adrenalin appliziert wurde, mit Verengung reagieren. Nach größeren Mengen von Meningokokkendothelin verlieren die Arteriolen jede Reaktion, kleine Venen aber bleiben dicht verengt. Das Blut sammelt sich dann in den gestauten Kapillaren, die letztlich rupturieren (May (47)). Es wurde daraus geschlossen, daß das Endotoxin die peripheren Blutgefäße so verändert, daß die Hauterscheinungen durch (Nor)adrenalin verstärkt werden können.

3. Dauerinfusionsbehandlung

Von den PMS-Fällen wurden 6 mit Dauerinfusion behandelt. Sie dient einmal der Schockbekämpfung, zum anderen schafft sie die besten Voraussetzungen, die Behandlung mit maximalen Penicillindosen durchzuführen. Eine erfolgreiche Behandlung eines im Schock befindlichen Patienten mit Volumenstörung richtet sich einmal nach der Natur und Ausdehnung der Störung, zum anderen nach einer Einsicht in die Pathogenese der verschiedenen Flüssigkeitsbilanzstörungen.

Als Dehydratation bezeichnet man das Wasserdéfizit, wobei es vom leichten bis zum starken Grad variieren kann. Als hypotonische, hypertonische oder isotonische Dehydratation bezeichnet man das Wasser- und Elektrolytdefizit,

wobei der Verlust des Wassers entsprechend weniger, mehr oder gleich wie der der gelösten Bestandteile ist.

Eine Flüssigkeitsverschiebung in den extracellulären Raum beruht auf einer Vermehrung der Elektrolytkonzentration - insbesondere der Natriumionen - in dem extracellulären Raum. Dagegen bedeutet eine Verschiebung in den intracellulären Raum, daß die Elektrolytkonzentration, insbesondere der Natriumionen, extracellulär vermindert ist.

Normalerweise beträgt der pH-Wert in dem extracellulären Raum um 7,36. Stellt sich eine Alkalose ein, so kommt es zu einem Anstieg des pH-Wertes. Eine Anhäufung von sauren Valenzen führt zur Acidose. Um diese Störungen zu kompensieren und damit einen normalen pH-Wert aufrechtzuerhalten, verfügt der Organismus über eine Reihe von Puffersystemen, unter denen die Bluteiweiße, sowie Phosphat und Bicarbonat eine besondere Rolle spielen. Als weitere Regulationsmechanismen bei einer Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts kommen noch Atmungs- und Nierenfunktion in Frage. Reichen diese Kompensationen nicht mehr aus, so kommt es zu einer Stoffwechsellage, die wir als dekompensierte Acidose bzw. Alkalose bezeichnen.

Bei schweren Infektionserkrankungen zeigt sich im allgemeinen eine Dehydratation mit metabolischer Acidose. Bei der Bekämpfung des Schocks bei PMS versucht man, das Plasmavolumen und dadurch das Schlagvolumen sowie eine adäquate renale, coronare und cerebrale Durchblutung aufrechtzuerhalten. Stellt man alle obengenannten Punkte zusammen, so ergibt sich, welche wichtige Rolle die Dauerinfusion im Rahmen einer PMS spielt.

Als Richtmaß für die Dauertropfinfusion gilt eine Menge von 120 ml/kg/Körpergewicht in 24 Stunden. Es ist zu beachten, daß in der ersten Phase der Beseitigung der Exsikkose vorübergehend eine größere Flüssigkeitsmenge verabreicht werden muß. Wichtige klinische Hinweise für den Flüssigkeitsbedarf sind die Blutdruckwerte, Hautturgor, renale Ausscheidung und Gewichtszunahme des Patienten. Bezüglich der Zusammensetzung der Infusionslösung kann man ohne genaue Kenntnis der Mineralwerte mit einer Blindinfusion beginnen, wobei 1/3 Humanserum, 1/3 Ringerlösung und 1/3 Glukoselösung verabreicht werden. Bei längerer Dauertropfbehandlung soll die Infusion unter Berücksichtigung der Elektrolytspiegel im Serum und der renalen Ausscheidung durch Natrium- oder Kaliumzusatz ergänzt werden.

Pathogenese: Der erste Schritt in der Entwicklung einer optimalen und effektiven Behandlung der PMS ist erst durch das Verstehen der Pathogenese zu erzielen. Nach heutigen Vorstellungen bestehen in der Pathogenese der

PMS enge Beziehungen zum generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomen. Wir beziehen uns im folgenden auf Stuber und Hitzig (1961) (63).

Generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen

"Bei Kaninchen können durch zwei Toxininjektionen, beide in weit subletalen Dosen, sehr charakteristische Gefäßveränderungen ausgelöst werden, die schließlich durch nekrotische Folgeerscheinungen zum Tode des Versuchstieres führen. Am wichtigsten sind symmetrische hämorrhagische Infarkte der Nierenrinden und gelegentlich der Nebennieren. Die zeitliche Aufeinanderfolge der beiden Injektionen ist entscheidend wichtig, in dem ein Intervall von 6 - 23 Stunden zwischen erster, 'vorbereitender' und zweiter 'auslösender' Injektion eingehalten werden muß, um die deletären Veränderungen erzeugen zu können. Ferner muß das Blut des Versuchstieres in normaler Weise gerinnbar sein und normale Mengen polymorphkerniger Leukocyten enthalten. Ausnahmsweise kann das Phänomen durch eine einzige Injektion erzeugt werden, nämlich während der Schwangerschaft oder während Steroidbehandlung oder nach Blockierung des RES (z.B. durch Thorotrast oder Trypanblau). Schließlich kann eine der beiden intravenösen Injektionen durch subcutane oder intracutane Einverleibung des Toxins ersetzt werden."

Die folgende von Stuber und Hitzig (63) übernommene Tabelle soll den Gang und die Voraussetzungen für die Auslösung des generalisierten Sanarelli-Shwartzman-Phänomens stufenweise darstellen.

Tabelle 29: Voraussetzungen für generalisiertes Sanarelli-Shwartzman-Phänomen

Eine erste, 'vorbereitende' Toxininjektion (s.c. oder i.v.)

Eine zweite, 'auslösende' Toxininjektion (i.v.)

Kritisches Zeitintervall zwischen beiden Injektionen 6 - 30 Stunden

Normale Gerinnbarkeit des Blutes

Zirkulierende polymorphkernige Leukocyten

Ausnahmen für die auslösende Injektion:

1. Eine einzige Injektion genügt bei:
 - a. Schwangerschaft
 - b. ACTH- oder Cortisonbehandlung
 - c. Blockierung des RES
2. Subcutane oder intracutane Injektion kann die intravenöse ersetzen.

Stuber und Hitzig (63) fahren fort: "Wenn wir versuchen, alle diese tierexperimentellen und pathologisch-anatomischen Befunde zusammenzufassen und in unser klinisches Denken einzubauen, ergibt sich folgende Arbeitshypothese für das Zustandekommen des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms: Das erste Eindringen der Bakterien (meistens Meningokokken, gelegentlich aber auch Streptokokken und andere Erreger) erzeugt - analog zur ersten "präparatorischen" Toxininjektion im Tierversuch - eine 'Umstimmung der Gefäßendothelien des gesamten Körpers'. Wenn innerhalb der tierexperimentell als kritisch erkannten Zeit von 6 - 32 Stunden, d.h. bevor die normalen cellulären und humoralen Abwehrvorgänge des Körpers einsetzen, eine zweite Bakterienaussaat erfolgt, kommt es dadurch analog der zweiten, 'auslösenden' Injektion zu multifokalen intravasculären Gerinnungsvorgängen."

Tabelle 30:

Nr.	Name	Alter	Jahrgang	Erkrankung vor Klinikaufnahme	Therapie	Bemerkungen
1	Gerard G.	9 Mon.	1948	12 Std.	Penic. 40000 E Suprarenin 1,0 ccm Coramin 2 x 0,5	Exitus nach 6 Std.
2	Gertrud R.	3 J. 10 Mon.	1949	14 Stunden	Penic. 25000 E i.m. 50000 E. i.m. 50000 E. i.m. Veritol 11 x 1/2 Amp. 5 mg Percorten 20 mg Suprarenin 1,0 ccm	Exitus nach 9 Std.
3	Raimund H.	1 J.	1953	17 Stunden	Percorten 10 mg i.m. Cortison 50 mg i.m.	Exitus nach 50 Minuten
4	Franz-Johann S.	7 Mo.	1954	8 Stunden	Veriazol 1.Tag: 10 x 0,2 ccm s.c. Verringerung der Dosis für weitere 10 Tage Kr. Penic. 100 000 E. i.v. 1 Mill. E 3 stdl. f. 2 Tage, dann 400 000 E 3 stdl. f. weitere 5 Tage Cortison 25 mg i.m. 4stdl. f. 32 Std., dann Abbauen bis zum 7. Tag	geheilt

Nr.	Name	Alter	Jahrgang	Erkrankung vor Klinikaufnahme	Therapie	Bemerkungen
5	Helmut K.	6 Mo.	1955	24 Stunden	Herz- u. Kreislaufmittel Lobelin 1,0 ccm Coramin 1,0 ccm	Exitus nach 15 Minuten
6	Angelika R.	1 J. 10 Mo.	1955	12 Stunden	Veritol 3 x 0,5 ccm Veriazol 3 x 0,5 ccm Suprarenin 1 x 0,2 ccm Percorten 10 mg Cortison 3 x 25 mg i.m. Dauertropf 2/3 Tribz./1/3 Rg. Kr.Penic. 1,6 Mill. E 4 mal i.m.	Exitus nach 8 Std.
7	Werner H.	4 Mo.	1955	5 Stunden	Kr.Penic. 1 Mill.E 3 stdl. f. 3 Tage Aquadillin 2 x 400 000 tgl. f. weitere 7 Tg. Aureomycin 3 x 100 mg	geheilt
8	Wilfried S.	1 J. 4 Mo.	1955	17 Stunden		bereits tot bei der Aufnahme
9	Karl-Heinz K.	1 J. 2 Mo.	1957	8 Stunden	Veriazol 1 x 0,5, dann für weitere 2 Tage 3 stdl. 0,2 ccm Supronal 4 x 0,5 g tgl. für 6 Tage Prednisolon 25 mg i.v.	geheilt

10	Cornelia B.	3 J. 8 Mo.	1957	17 Stunden	1 Mill. E 3 stdl. f. 3 Tage Veriazol 4 x 0,4 ccm Dauertropf, Prednisolon Decortin 2 x 25 mg i. v. Kr. Penic. 2 x 200 000 E i. v. 3 x 1 Mill. E i. m. Supronal 6 x 1 g	Exitus nach 2 Std.
11	Friedb. J.	6 J. 6 Mo.	1958	12 Stunden	8 x 0,4 Noradrenalin 2 x 0,4 Veriazol 1 x 0,3 Suprarenin 4 x 25 mg Decortin i. m. Kr. Penic. 9 x 1 Mill. E	Exitus nach 20 Std.
12	Gabriele H.	8 Mo.	1958	8 Stunden	Suprarenin 1 ccm Veriazol 2 x 0,3 ccm Noradrenalin 2 x 0,5 ccm Dauertropf Decortin 2 x 10 mg, 2 x 25 mg Kr. Penic. 2 x 200 000 E i. v. 600 000 E i. v. 2 x 1 Mill. E i. m.	Exitus nach 5 Std.
13	Yvonne S.	3 J.	1959	20 Stunden	Suprarenin 1 ccm Decortin 100 mg Kr. Penic. 1 Mill. E i. m.	Exitus nach 15 Minuten
14	Alfred H.	1 J. 1 Mo.	1959	20 Stunden	Suprarenin 1 ccm Decortin 100 mg	Exitus nach 10 Minuten

Nr.	Name	Alter	Jahr- gang	Erkrankung vor Klinikaufnahme	Therapie	Bemerkungen
15	Ilona S.	5 J. 2 Mo.	1960	6 Stunden	Noradrenalin 2 x 0,5 ccm Dauertropf, Decortin 4 x 25 mg i.m. 1 Mill. E Kr. Penic. i.m. 15 " E Kr. Penic. i.m. 2 " E Kr. Penic. i.m.	Exitus nach 20 Std.
16	Manfred S.	3 Mo.	1961	14 Stunden	Suprarenin 0,2 u. 0,3 ccm Noradrenalin 1 x 1 ccm Dauertropf Decortin 2 x 10 mg i.m. 10 mg i.v. Kr. Penicillin 200 000 E i.v. 2 x 1 Mill. E i.m.	Exitus nach 90 Minuten
17	Hans-Jürgen K.	2 J.	1961	7 Stunden	Noradrenalin 1 x 1 ccm Suprarenin 1 x 0,5 ccm Decortin 2 x 5 mg i.v. Dauertropf Kr. Penicillin 3 x 1 Mill. E i.m. 5 Mill. E i.m.	Exitus nach 8 Std.

Fall 1:

KG. 101/48, Gerard G., Alter 9 Monate

Anamnese: Etwa 2 - 3 Tage vor der Aufnahme hatte der Säugling nicht den gewohnten Appetit; doch war er am Tage vor der Aufnahme munter und stand den ganzen Nachmittag gut zugedeckt im Freien. Er trank um 6 Uhr; um 10 Uhr abends verweigerte er die Mahlzeit. Er war die Nacht ruhig, die Atmung war aber seufzend und gegen Morgen sehr beschleunigt. Um 8 Uhr morgens, am Tag der Aufnahme, hatte das Kind 41,8°C Fieber.

Befund: Der 9 Monate alte Säugling hatte einen guten Turgor und reichliches Fettpolster. Die Hautfarbe war cyanotisch. Im Gesicht und an den Extremitäten wurden kleinleckige, teils leicht erhabene Hautpetechien festgestellt. Zu bemerken war eine stöhnende beschleunigte Atmung mit mäßigem Nasenflügelatmen. Es bestand deutliche Somnolenz. Im Liquor fanden sich 24/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Die Therapie mit Herz- und Kreislaufmitteln und Penicillin (40 000 I.E.) konnte den letalen Ausgang nicht aufhalten.

Epikrise: Es handelt sich um einen 9 Monate alten Säugling mit einer perakuten Meningokokkensepsis. Trotz Behandlung mit Herz- und Kreislaufmitteln und kleinen Mengen von Penicillin kam das Kind 6 Stunden nach der Aufnahme ad exitum.

Fall 2:

KG. 322/49, Gertrud R., Alter 3 Jahre und 10 Monate

Anamnese: Am Tag der Aufnahme schlief das Kind länger als gewöhnlich. Als die Mutter es wecken wollte, bemerkte sie eine stoßweise sich hebende Atmung. Zugleich fiel ihr die Blässe des Kindes auf. Beim Wecken erwies sich das Kind als abgeschlagen und apathisch. Es ließ sich hängen und war abwesend; dabei fühlte es sich heiß an.

Befund: Das 3 Jahre und 10 Monate alte Mädchen befand sich in schwerstem Zustand. Es war benommen, aber noch ansprechbar, unruhig, kraftlos, konnte nicht sitzen. Im Bereich beider Schultern befanden sich kleine, flohstichartige Effloreszenzen von bläulich-brauner Farbe. Im Liquor fanden sich 8/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Das Kind wurde mit Nebennierenrindenhormonen, kleinen Mengen Penicillin und Cibazol behandelt. Trotz Verabreichung von Kreislaufmitteln konnte das Kind nicht mehr aus der Kreislaufinsuffizienz herausgeholt werden. Die Sektion ergab das Bild einer Sepsis mit doppelseitigen Blutungen im Nebennierenmark und purpurähnliche Hautblutungen.

Epikrise: Es handelt sich um ein 3 Jahre und 10 Monate altes Mädchen mit perakuter Meningokokkensepsis. Das Kind wurde mit Nebennierenrindenhormonen, kleinen Mengen von Penicillin und Cibazol behandelt. Die Sektion ergab doppelseitige Blutungen im Nebennierenmark. Neun Stunden nach der Aufnahme trat der Tod ein.

Fall 3:

KG. 231/53, Raimund H., Alter 1 Jahr

Anamnese: Am Vorabend der Aufnahme war das Kind noch in Ordnung, es bestand nur leichter Husten und Schnupfen. In der Nacht stöhnte das Kind gegen 2 Uhr plötzlich auf; es hatte 40°C Fieber. Gegen 9 Uhr morgens war die Temperatur noch gleich hoch. Der Hausarzt verordnete Aristamid und Kreislaufmittel. Die Temperatur blieb aber hoch. Zwischen 15 und 17 Uhr traten die ersten violetten Fleckchen am ganzen Körper auf, die rapid an Größe und Ausbreitung zunahmen. Während des Transportes zuckte das Kindchen mit den Armen und wurde stark benommen.

Befund: Das Kind war schwerstkrank, cyanotisch und bewußtlos, es hatte gekrampft. Der Körper war übersät mit stecknadelkopf- bis linsengroßen Petechien und Suggillationen. Im Liquor fanden sich 8/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Trotz sofort einsetzender Therapie mit Nebennierenpräparaten (Percorten, Cortison), O₂, Kreislauf- und Beruhigungsmitteln gelang es nicht, das Kind am Leben zu erhalten. Die Sektion ergab schwere Blutungen in allen Organen, besonders in den Nebennieren.

Epikrise: Es handelt sich um ein 1 Jahr altes Kind mit einer perakuten Meningokokkensepsis ohne eitrige Meningitis. Die Therapie mit Percorten, Cortison und Herz- und Kreislaufmitteln konnte keine Besserung erzielen. Das Kind starb nach 50 Minuten an akutem Herz- und Kreislaufversagen.

Fall 4:

KG. 2338/54, Franz-Johann S., Alter 7 Monate

Anamnese: Am 27.10. hatte das Kind beim Zahnen Fieber. Am 16.11. um 10 Uhr trank es seine Flasche. Gegen 11 Uhr fing es plötzlich an, laut und zornig zu schreien. Es jammerte seit der Zeit ständig vor sich hin. Um 15 Uhr, als das Kind im Kinderwagen lag, zuckte es für Sekunden plötzlich und zitterte heftig. Es hörte nicht auf zu jammern. Am Abend überwies der Hausarzt das Kind in die Klinik. Unterwegs beobachtete die Mutter, daß sich Hautausschlag zeigte.

Befund: Der Allgemeinzustand war aufs schwerste beeinträchtigt durch einen bedrohlichen Kreislaufkollaps. Die Haut war, vorwiegend in der Gegend des Unterkörpers, übersät mit stecknadelkopf- bis reiskorngroßen Hämorrhagien. Im Liquor fanden sich 272/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich einer excidierten Effloreszenz konnten Meningokokken nachgewiesen werden.

Therapie und Verlauf: Durch die sofortige Behandlung mit Penicillin in hohen Dosen, zunächst 3-stündlich 1 Mill. IE, sowie mit Supronal, Cortison und Kreislaufmitteln gelang es, das Kind über den bedrohlichen Zustand hinwegzubringen. Schon in der ersten Nacht erholte es sich wesentlich und entfieberte nach 4 Tagen. Der weitere Verlauf war komplikationslos. Nach 3 Wochen konnte das Kind geheilt nach Hause entlassen werden.

Epikrise: Bei dem 7 Monate alten Säugling lag eine perakute Meningokokkensepsis mit bedrohlichem Kreislaufkollaps vor. Die Haut war übersät mit Hämorrhagien. Durch die Behandlung mit maximalen Dosen von Penicillin, Supronal, Cortison und Kreislaufmitteln gelang es, den bedrohlichen Zustand zu überwinden. Nach 3 Wochen wurde das Kind gesund nach Hause entlassen.

Katamnese: Nach katamnestischen Erhebungen wurde festgestellt, daß die Erkrankung des Kindes ohne weitere Folgen geblieben war.

Fall 5:

KG. 269/55, Helmut K., Alter 6 Monate

Anamnese: Am Tag vor der Klinikaufnahme wurde das Kind unruhig und hatte 39°C. Am Tag der Aufnahme früh nur 38°C. Seit dem Nachmittag verschlechterte sich der Zustand des Kindes. Es reagierte immer weniger, wimmerte und stöhnte, die Temperatur stieg über 40°C. Das Kind zuckte mehrmals mit den Armen.

Befund: Die Aufnahme erfolgte in akut lebensbedrohlichem Zustand, in tiefem Koma mit mittelweit gestellten, auf Licht nicht reagierenden Pupillen. Die Atmung war stöhnend und unregelmäßig in Frequenz und Tiefe. Man beobachtete kein pneumonisches Bild und keine meningealen Erscheinungen. Am Gesicht, am Körper und an den Extremitäten zeigten sich ziemlich dunkle cyanotische Flecken. Der Kreislauf war stark beeinträchtigt. Im Liquor fanden sich 980/3 Zellen. Pandy war leicht positiv. Kulturell wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Es wurde der Versuch unternommen, die Temperatur durch Wadenwickel und Pyramiden zu beeinflussen. Außerdem wurden sofort Herz- und Kreislaufmittel gegeben, da die Kreislaufbeeinträchtigung bedrohliche Formen angenommen hatte. Trotz dieser Maßnahmen kam es zu zentralem Atemversagen und anschließend zum Stillstand der Herztätigkeit. Die Sektion deutete auf eine Meningoencephalitis hin, und ergab unschriebene Nebennierennekrosen und Blutungen in Rinde und Mark beiderseits.

Epikrise: Bei dem 6 Monate alten Kind handelt es sich um eine perakute Meningokokkensepsis. Die sofort eingeleitete Behandlung mit Herz- und Kreislaufmitteln konnte die lebensbedrohende Kreislaufbeeinträchtigung nicht abwenden. Das Kind kam 15 Minuten nach der Aufnahme ad exitum.

Fall 6:

KG, 699/55, Angelika R., Alter 1 Jahr und 10 Monate

Anamnese: Das Mädchen erkrankte am Tage der Klinikaufnahme akut mit Fieber, Erbrechen und Mattigkeit. Vierzehn Tage vorher bestand ein Infekt der oberen Luftwege ohne stärkere Allgemeinbeeinträchtigung.

Befund: Das 1 Jahr und 10 Monate alte Kind kam in schwerstkränklichem Zustand zur Aufnahme. Es bestand eine pseudopneumonische Atmung, ein bedrohlicher Kreislaufkollaps und Hautblutungen. Im Liquor fanden sich 48/3 Zellen. Pandy war negativ. Kulturell wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Die sofort eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen mit maximalen Penicillindosen, Infusionen von Herz- und Kreislaufmitteln, Cortison und Percorten brachten nur ganz vorübergehend eine geringfügige Besserung. Im ganzen blieb jedoch der Ablauf des fulminant septischen Geschehens unbeeinflussbar, so daß das Kind 8 Stunden nach der Aufnahme durch Versagen von Atmung und Kreislauf ad exitum kam. Die Sektion ergab Nebennierenblutungen, Hautblutungen, Herzmuskelnekrose und Leberparenchymschaden.

Epikrise: Es handelte sich bei dem 1 Jahr und 10 Monate alten Mädchen um eine perakute Meningokokkensepsis. Maximale Penicillindosen, Cortison, Herz- und Kreislaufmittel konnten den letalen Ausgang nicht abwenden. Die Sektion ergab beiderseitige Nebennierenblutungen. Es lag keine eitrige Meningitis vor. Das Kind kam 8 Stunden nach der Aufnahme ad exitum.

Fall 7:

KG. 926/55, Werner H., Alter 4 Monate

Anamnese: Am 30.4. war das Kind munter, lachte und turnte in seinem Bett. Am 1.5. mittags um 14 Uhr zeigte sich ganz plötzlich unter Stöhnen der akute Krankheitsbeginn. Der Zustand hatte sich zusehends verschlechtert. Das Kind wurde matter und ließ sich hängen. Um 19 Uhr kam es zur Aufnahme.

Befund: Das Kind bot ein höchst beunruhigendes Bild. Es war leicht cyanotisch, mit kühlen Extremitäten und außerordentlich empfindlich. Die Haut war mit stecknadelkopfgroßen Effloreszenzen und mit linsengroßen blaßroten nicht wegdruckbaren Flecken, vor allem an den oberen und unteren Extremitäten, übersät. Im Liquor fanden sich 6/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich einer excidierten Effloreszenz konnten Meningokokken nachgewiesen werden.

Therapie und Verlauf: Nach der sofortigen hochdosierten Penicillinbehandlung klangen die hohen Temperaturen nach 5 Tagen ab. Das Allgemeinbefinden besserte sich deutlich, und das Kind erholte sich dann sehr schnell. Der weitere Verlauf war komplikationslos. Nach 16 Tagen konnte das Kind erscheinungsfrei nach Hause entlassen werden.

Epikrise: Es handelte sich um ein 4 Monate altes Kind mit einer perakuten Meningokokkensepsis. Nach der Behandlung mit maximalen Dosen von Penicillin, Aureomycin und Kreislaufmitteln klangen die bedrohlichen Erscheinungen ab. Das Kind erholte sich schnell und konnte nach 16 Tagen geheilt entlassen werden.

Katamnese: Nach katamnestischen Erhebungen wurde festgestellt, daß die Erkrankung des Kindes ohne weitere Folgen geblieben war.

Fall 8:

KG. 2286/55, Wilfried S., Alter 1 Jahr und 4 Monate

Anamnese: Am Tage der Aufnahme war das Kind seit dem frühen Mor-

gen unruhig, weinte und hatte hohes Fieber. Um Mittag traten die ersten Hauterscheinungen auf, kleine rote Pünktchen, die sich innerhalb kurzer Zeit über den ganzen Körper ausbreiteten.

Befund: Als das Kind zur Aufnahme kam, war es gerade verstorben. Die Haut war übersät mit Blutungen verschiedener Größe. Es bestand keine Herzaktion. Die intracardialen Injektionen von Coramin und Suprarenin blieben ergebnislos. Bei dem 1 J. u. 4 Mon. alten Kind handelte es sich offensichtlich um perakute Meningokokkensepsis.

Fall 9:

KG. 946/57, Karl-Heinz K., Alter 1 Jahr und 2 Monate

Anamnese: Seit dem 28.4. hatte sich das Kind nicht wohl gefühlt, war auffallend launisch, weinerlich und mißgestimmt. Am 2.5. fühlte sich das Kind heiß an. Am 3.5. gegen 4 Uhr morgens war das Kind ganz blau, hatte Schaum vor dem Mund und krampfte heftig mit beiden Armen. Um 9 Uhr wiederholte sich dieses Bild. Um 10 Uhr vormittags bemerkte die Hausärztin rote Flecken am Körper und wies das Kind sofort in die Klinik ein.

Befund: Bei der Aufnahme bestand eine erhebliche Hyperpyrexie mit Krampfbereitschaft und Somnolenz. Die Haut war kühl, grau und blaß. Über den ganzen Körper verteilt zeigten sich größere Hautnekrosen und Hautblutungen. Im Liquor fanden sich 13/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Direktpräparat konnten als Erreger Meningokokken nachgewiesen werden.

Verlauf und Therapie: Die sofort einsetzende Therapie mit maximalen Dosen von Penicillin, Supronal, Cortison und Herz- und Kreislaufmitteln neben Infusionen besserte das anfänglich bedrohliche Bild nahezu schlagartig. Der weitere Verlauf war komplikationslos. Das Kind erholte sich sehr schnell und konnte nach 15 Tagen gesund entlassen werden.

Epikrise: Der 14 Monate alte Junge kam mit einer perakuten Meningokokkensepsis fast moribund zur Aufnahme. Durch die sofort einsetzende Therapie mit maximalen Dosen von Penicillin, Supronal, Cortison und Herz- und Kreislaufmitteln konnte die höchst bedrohliche kritische Phase der Erkrankung überwunden werden. Das Kind erholte sich dann schnell und wurde nach 15 Tagen geheilt nach Hause entlassen.

Katamnese: Nach katamnестischen Erhebungen wurde festgestellt, daß die Erkrankung des Kindes ohne weitere Folgen geblieben war.

Fall 10:

KG. 2524/57, Cornelia B., Alter 3 Jahre und 8 Monate

Anamnese: Das Kind hatte vier Wochen vor der Erkrankung Grippe. Seitdem war es immer schlapp und müde. Einen Tag vor der Aufnahme, um 17 Uhr, betrug die Temperatur 39°C . Das Kind klagte über Durst, abends erbrach es einmal. Am frühen Morgen des Aufnahmetages, um 3 Uhr, bemerkten die Eltern im Gesicht des Kindes einen rosa Ausschlag.

Befund: Um 10 Uhr kam das 3 Jahre und 8 Monate alte Kind in bedrohlichem Zustand zur Aufnahme. Es war benommen und hatte stöhnende Atmung. Die Haut war übersät mit petechialen Blutungen. Im Liquor fanden sich 642/3 Zellen. Pandy war leicht positiv. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Unter der sofort eingeleiteten Therapie mit maximalen Penicillindosen, Solu-Decortin, Percorten, Herz- und Kreislaufmitteln sowie Noradrenalin und Dauertropfinfusion kam es zu einer vorübergehenden Besserung. Danach stellten sich jedoch neben therapieresistenten klonischen Krampfanfällen allgemeine Blutungsneigung des Magen-Darm-Traktes und der Nieren ein. Die Sektion wurde auf Wunsch der Eltern nicht durchgeführt.

Epikrise: Es handelt sich bei dem 3 Jahre und 8 Monate alten Kind um eine perakute Meningokokkensepsis. Durch die sofort eingeleitete Therapie mit maximalen Penicillindosen, Solu-Decortin und Herz- und Kreislaufmitteln kam es nur zu vorübergehender Besserung. Nach 11 Stunden trat aber der Tod ein.

Fall 11:

KG. 1475/58, Friedbert J., Alter 6 Jahre und 6 Monate

Anamnese: Um 12 Uhr am Tag der Aufnahme wurde dem Kind übel, bis 15 Uhr stieg die Temperatur auf 40°C an. Es erbrach, ein Krampfanfall trat ein, das Bewußtsein erlosch etwa um 22 Uhr. Um 23.30 Uhr kam das Kind schwerstkrank zur Aufnahme.

Befund: Bei der Aufnahme war das Kind bewußtlos, schwerstkrank mit Hyperpyrexie. PSR und ASR waren nicht auslösbar. Über den ganzen Körper verteilten sich Hautblutungen, sowohl in Form von Petechien als auch größeren Hämatomen. Im Liquor fanden sich 24/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Die Therapie wurde sofort mit maximalen Penicillindosen, Decortin, Herz- und Kreislaufmitteln und Infusionen eingeleitet. Trotz der intensiven Therapie verschlechterte sich der Zustand. Die Blutungen nahmen zu, und es fanden sich große Hämatome, besonders an den Extremitäten. Das Kind kam nach wenigen Stunden unter Zeichen von Herz- und Kreislaufversagen ad exitum. Die Sektion wurde auf Wunsch der Eltern nicht durchgeführt.

Epikrise: Bei dem 6 Jahre und 6 Monate alten Kind lag eine perakute Meningokokkensepsis vor. Die sofortige Therapie mit maximalen Penicillindosen, Decortin, Herz- und Kreislaufmitteln konnte keine Besserung hervorrufen. Die Hautblutungen nahmen erheblich zu, so daß das Kind unter Herz- und Kreislaufversagen 20 Stunden nach der Aufnahme ad exitum kam.

Fall 12:

KG. 2145/58, Gabriele H., Alter 8 Monate

Anamnese: Sieben Wochen vor der Aufnahme war das Kind 3 Tage bettlägerig wegen einer Halsentzündung. Etwa 7 - 8 Stunden vor der Aufnahme war das Kind plötzlich erkrankt. Es hatte einmal erbrochen, die Temperatur erhöhte sich bis 40°C.

Befund: Das schwerstkranke, fast moribunde, 8 Monate alte Kind kam mit bedrohlichem Kollapszustand und stark erhöhter Temperatur zur Aufnahme. Es war bewußtlos und hatte Neigung zu generalisierten Krämpfen; die Atmung war beschleunigt. Besonders am Bauch zeigten sich einzelne kleine, bläuliche Effloreszenzen. Im Liquor fanden sich 1/3 Zellen. Pandy war negativ. Kulturell wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Maximale Penicillinbehandlung sowie Nebennierensubstitutions- und Kreislauftherapie ist sofort eingeleitet worden, ohne daß es zur Besserung kam. Nach fünf Stunden trat der Exitus infolge zentralen Versagens von Herz- und Kreislauffunktion ein. Bei der Sektion fand sich eine ganz massive Blutung beider Nebennieren. Außer den Hautblutungen waren noch Blutungen an den inneren Organen, an den Stirnhäuten und an der Dura erkennbar.

Epikrise: Es handelte sich bei dem 8 Monate alten Säugling um eine perakute Meningokokkensepsis. Die sofort eingeleitete Behandlung mit maximalen Penicillindosen, Nebennierensubstitution und Kreislaufmitteln konnten keine Besserung erzielen. Nach fünf Stunden trat der Tod ein. Die Sektion ergab massive Blutungen beider Nebennieren.

Fall 13:

KG. 121/59, Yvonne S., Alter 3 Jahre

Anamnese: Um 14 Uhr am Tag vor der Aufnahme zeigte das Kind Müdigkeit und verspürte Durst. Im Laufe des Nachmittags erhöhte sich die Temperatur. Am nächsten Morgen um 6 Uhr bemerkten die Eltern blaue Verfärbungen. Um 10.30 Uhr kam das Kind moribund zur Aufnahme.

Befund: Das dreijährige gut entwickelte Mädchen kam moribund zur Aufnahme. Gesicht, Brust, Abdomen waren tiefblau. Der Körper war übersät mit teilweise bis zu funfmarkstückgroßen, schwarzen Hautblutungen. Das Kind war bewußtlos und zeigte Schnappatmung. Die Reflexe waren kaum auslösbar und die Pupillen weitgestellt. Im Liquor fanden sich 400/3 Zellen. Pandy war leicht positiv. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Trotz des Therapieversuchs mit maximalen Penicillindosen, Solu-Decortin, Herz- und Kreislaufmitteln kam das Kind 15 Minuten nach der Einlieferung ad exitum. Bei der Sektion fanden sich beiderseits Nebennierenblutungen erheblichen Ausmaßes.

Epikrise: Es handelte sich um ein 3 jähriges Mädchen mit perakuter Meningokokkensepsis. Die sofortige Behandlung mit maximalen Penicillindosen und Solu-Decortin brachten keine Besserung. Fünfzehn Minuten nach der Aufnahme trat der Tod ein. Die Sektion zeigte beiderseits Nebennierenblutungen.

Fall 14:

KG. 1707/59, Alfred H., Alter 1 Jahr und 1 Monat

Anamnese: Das Kind war zwei Tage vor der Aufnahme mit Fieber bis 39,5°C erkrankt und hatte Pickelchen am Bauch, die aber wieder verschwanden. Dabei war sein Befinden gut. Noch am Vortag der Aufnahme bekam es hohes Fieber; danach zeigte sich ein rascher Verfall. Sechs Stunden vor der Aufnahme erschienen blaue Flecken an der Stirn, auf dem Transport in die Klinik trat eine rapide Verschlechterung ein mit zahlreichen Hautblutungen, Krämpfen und Schnappatmung.

Befund: Bei der Aufnahme beobachtete man bedrohlichen Kreislaufkollaps, Bewußtlosigkeit und schnappende Atmung. Die Haut war übersät von Hämorrhagien. Im Liquor fanden sich 12/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Trotz Verabreichung von Solu-Decortin i.v. und Suprarenin setzte die Herzaktion bereits 10 Minuten nach der Aufnahme

aus. Bei der Sektion wurden eine beiderseitige Nebennierenapoplexie, Zeichen der Entzündung des Mesenchyms und Status thymolymphaticus gefunden.

Epikrise: Bei dem 1 Jahr und 1 Monat alten Kind handelte es sich um eine perakute Meningokokkensepsis. Die eingeleitete Therapie mit Solu-Decortin und Suprarenin brachte keine Besserung. Das Kind kam bereits 10 Minuten nach der Aufnahme ad exitum. Die Sektion zeigte eine Nebennierenapoplexie.

Fall 15:

KG. 116/60, Ilona S., Alter 5 Jahre und 2 Monate

Anamnese: Zwei Wochen vor der Aufnahme hustete das Kind und hatte Schnupfen. Die Temperatur war erhöht. Am Vorabend der Aufnahme erbrach das Kind. Um 9 Uhr am Tag der Aufnahme klagte es über Müdigkeit und Schmerzen, um 13 Uhr war es bewußtlos und erbrach zweimal.

Befund: Das 5 Jahre und 2 Monate alte Mädchen war schwerstkrank, hatte stöhnende Atmung und verzögerte Reaktionen. Im Bereich des Rumpfes befanden sich bis linsengroße Hautblutungen. Im Liquor fanden sich 20/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Maximale Penicillindosen mit Decortin, Noradrenalin und Dauerinfusion konnten den deletären Verlauf nicht aufhalten. Nach einem Krampfanfall kam es 20 Stunden nach der Aufnahme plötzlich zum Herzstillstand. Die Sektion ergab außer einer massiven Nebennierenblutung kaum ein faßbares Ergebnis.

Epikrise: Es handelte sich um ein 5 Jahre und 2 Monate altes Mädchen mit einer perakuten Meningokokkensepsis. Die Behandlung mit maximalen Penicillindosen und Decortin mit Herz- und Kreislaufmitteln konnten den deletären Verlauf nicht aufhalten. Das Kind kam 20 Stunden nach der Aufnahme ad exitum. Die Sektion ergab Nebennierenblutungen.

Fall 16:

KG. 1332/61, Manfred S., Alter 8 Monate

Anamnese: Das Kind hatte mehrfach Infekte der oberen Luftwege. Am Vorabend der Aufnahme verweigerte es die Nahrung, wurde zunehmend unruhig und schrie ununterbrochen. Die Temperatur betrug 40,3°C. Frühmorgens am Tag der Aufnahme fielen der Mutter blaurote Flecken am Kopf, hinter den Ohren und am Hals auf. Das Kind wurde morgens um 7 Uhr in die Klinik eingeliefert.

Befund: Der 8 Monate alte Säugling war schwerstkrank, bewußtlos mit stöhnender Atmung. Über den ganzen Körper verteilten sich Hautblutungen, sowohl in Form von Petechien als auch größeren Hämatomen. Im Liquor fanden sich 100/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Die sofort eingeleiteten Maßnahmen mit maximalen Penicillindosen, Herz- und Kreislaufmitteln und Infusionen konnten die Verschlechterung nicht aufhalten, so daß das Kind 90 Minuten nach der Aufnahme ad exitum kam. Die Sektion ergab die pathologischen Veränderungen einer perakuten Meningokokkensepsis mit Nebennierenblutungen beiderseits, sowie Subarachnoidalblutungen im Bereich der hinteren Schädelgrube.

Epikrise: Es handelte sich um einen 8 Monate alten Säugling mit einer perakuten Meningokokkensepsis. Die sofort eingeleiteten Maßnahmen mit maximalen Penicillindosen, Herz- und Kreislaufmitteln konnten die Verschlechterung nicht aufhalten.

Fall 17:

KG. 2587/61, Hans-Jürgen K., Alter 2 Jahre

Anamnese: Am Vorabend der Aufnahme erbrach das Kind und fühlte sich heiß an. Am Tag der Aufnahme fieberte es, erbrach, hatte starkes Durstgefühl und kein Stehvermögen mehr.

Befund: Das zwei Jahre alte Kind kam in schwerstkrankem Zustand zur Aufnahme. Das Bewußtsein war getrübt. Am ganzen Körper streuten sich stecknadelkopf- bis fünfmarkstückgroße Hautblutungen. Im Liquor fanden sich 30/3 Zellen. Pandy war negativ. Im Ausstrich wurden Meningokokken nachgewiesen.

Therapie und Verlauf: Unter Anwendung von maximalen Penicillindosen mit Dauertropf, Decortin, Kreislaufmitteln und Cardiazol ging die Temperatur zunächst zurück, stieg aber wieder an. Die Atem- und Herztätigkeit dagegen verschlechterten sich trotz Gegenmaßnahmen, und die Hautblutungen nahmen zu. Das Kind bekam generalisierte, linksseitig betonte tonisch-klonische Krämpfe. Acht Stunden nach der Aufnahme trat Schnappatmung auf, und das Kind kam dann unter den Zeichen von Atem- und Kreislaufversagen ad exitum. Eine Sektion wurde auf Wunsch der Eltern nicht durchgeführt.

Epikrise: Es handelte sich um ein zweijähriges Kind mit einer perakuten Meningokokkensepsis. Die Behandlung mit maximalen Penicillindosen mit

Dauertropf, Decortin, Herz- und Kreislaufmitteln konnte die Verschlechterung nicht aufhalten. Das Kind kam 8 Stunden nach der Aufnahme ad exitum.

H. ZUSAMMENFASSUNG

Diese Arbeit stellte sich vor allem die Aufgabe, die Behandlung der Meningokokken-Meningitis im Kindesalter an der Universitäts-Kinderklinik Mainz und die Behandlungsergebnisse im Zeitraum von 1948 bis 1962 darzustellen.

Von 1948 bis 1962 wurden an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik 186 Kinder mit Meningokokken-Meningitis (eingeschlossen sind die perakuten Meningokokkensepsis-Fälle) behandelt. Die Zahl aller anderen eitrigen Meningitiden, mit Erregernachweis, beträgt im gleichen Zeitraum in Mainz 165 Fälle. Die Meningokokken-Meningitis übertrifft alle anderen eitrigen Meningitiden an Häufigkeit. Das gilt mehr oder weniger für den mitteleuropäischen Raum.

Die Eigenschaften des Erregers, die Pathogenese und Symptomatik wurden beschrieben.

Eine Darstellung des Auftretens der Meningokokken-Meningitis in Abhängigkeit von Jahrgang, Jahreszeit, Alter und Geschlecht schließt sich daran an.

1. Die Untersuchung hat gezeigt, daß die Meningokokken-Meningitis in den einzelnen Jahren nicht häufiger aufgetreten ist, als es dem Gesamtkrankengut der Klinik entspricht.
2. Es entfielen bei unserem Material 113 Fälle auf Winter und Frühling und 73 Fälle auf Sommer und Herbst. Die Anhäufung der Meningokokken-Meningitis ist aufgrund dieser Daten im Winter und Frühling signifikant.
3. Unter den 186 Meningokokken-Meningitis-Fällen fanden sich 114 Knaben und 72 Mädchen. Aufgrund des vorliegenden Materials konnte das Überwiegen des männlichen Geschlechts nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich die Knabenwendigkeit im wesentlichen im ersten Lebenshalbjahr.
4. Es erkrankten 113 im ersten und zweiten Lebensjahr. Säuglinge unter 3 Monaten erkrankten dagegen selten an Meningokokken-Meningitis.

Die Behandlung der Meningokokken-Meningitis wurde ausführlich dargestellt. Die maximale Penicillinbehandlung stand im Mittelpunkt. Hohe Dosen müssen unbedingt verabreicht werden, weil das Penicillin die Blut-Liquor-Schran-

ke schlecht passiert. Bei der Verabreichung der maximalen Penicillindosen diffundieren in den Liquor ausreichende Mengen von Penicillin, die einen bakteriziden Penicillinspiegel erzielen.

In den Jahren 1953 - 1954 wurde eine Umstellung der Therapie mit maximalen Dosen von Penicillin vorgenommen. Der Wechsel in der Behandlung verschaffte ein Vergleichsmaterial aus zwei Zeiträumen - 1948 bis 1953 und 1954 bis 1962.

Die Letalität ist der Maßstab für die Beurteilung der Behandlungsergebnisse. Vervollständigt wird diese Beurteilung durch die katamnestischen Erhebungen. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, auch den weiteren Lebensverlauf der entlassenen Kinder katamnestisch zu erfassen.

Auf die Zeit zwischen 1948 und 1953 entfielen 41 Fälle. Von diesen starben 4 Kinder, und 34 konnten katamnestisch erfaßt werden. Auf die Zeit zwischen 1954 und 1962 entfielen 127 Fälle. Davon starben nur 2 Kinder, und 117 Fälle konnten katamnestisch erfaßt werden. Hier zeigten 10 Kinder organische Dauerschäden.

Vor Einführung der Sulfonamide betrug die Letalität etwa 64%. Mit der Anwendung von Sulfonamiden verminderte sie sich auf 25%. Die Letalität betrug bei der zusätzlichen Anwendung von Antibiotika um 5%. Doch kamen in allen Perioden verhältnismäßig häufig Defektheilungen vor. Sie schwankten zwischen 47% und 20%. In Mainz beträgt die Letalität nach Einführung der maximalen Penicillinbehandlung 1,5% und die organischen Dauerschäden 8,5%.

Bei der Untersuchung konnte eine Beziehung zwischen Alter, Krämpfen und Geschlecht einerseits und Letalität andererseits nicht nachgewiesen werden. Dagegen ist die Verminderung der Letalität bei Anwendung maximaler Penicillindosen anhand unseres Materials statistisch auffällig. Bei der Untersuchung konnte für den gleichen Zeitraum in Mainz weiter nachgewiesen werden, daß die Meningokokken-Meningitis eine bessere Prognose in bezug auf Letalität hat als die Pneumokokken-, Influenza- und Coli-Meningitis. Es zeigte sich weiter, daß die Behandlungsergebnisse vom Beginn der Therapie und der Art der Behandlungsmethode abhängen. Nach Ausschluß des Einflusses des Therapiebeginns konnte nachgewiesen werden, daß der Erfolg bei der Penicillinbehandlung signifikant besser ist.

11 von 17 mit organischen Dauerschäden behafteten Kindern wiesen Störungen des Gehörorgans auf. Nachuntersuchungen in längeren Abständen sind

sicher zweckmäßig, weil gerade Hörstörungen bei Säuglingen und Kleinkindern außerordentlich schwer festzustellen sind.

Neben den seltenen organischen Dauerschäden (z.B. Taubheit, Lähmungen) traten bei einem Teil der Kinder leichte vegetative und psychische Störungen auf. Auch deshalb sind Nachuntersuchungen eine Notwendigkeit, da eine frühzeitige ärztliche oder pädagogische Betreuung Erfolg versprechen kann.

In einem eigenen Kapitel wurde die perakute Meningokokkensepsis (PMS) abgehandelt. Im Zeitraum von 1948 - 1962 wurden an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik 17 Fälle von PMS beobachtet. Zwischen 1948 und 1953 wurden 3 Kinder aufgenommen. Davon starben alle 3 Kinder. Zwischen 1954 und 1962 wurden 14 Kinder aufgenommen. Davon starben 11, 3 überlebten die PMS. Bei der Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht und Art der Therapie einerseits und dem Behandlungsausgang andererseits nachgewiesen werden. Nach wie vor bleibt die Prognose der PMS schlecht. Im Gegensatz dazu ist die Prognose der Meningokokken-Meningitis heute als relativ günstig zu bezeichnen: Nach Einführung der maximalen Penicillin-Therapie in Mainz im Jahre 1954 betrug die Letalität der Erkrankung nur noch 1,5%.

Dieser Erfolg übertrifft bei weitem die Behandlungsergebnisse bei eitrigen Meningitiden anderer Genese, aber auch vergleichbare Therapieergebnisse anderer Kliniken bei der Meningokokken-Meningitis selbst.

LITERATUR

1. Anspach, M.K.:
Das weitere Schicksal der in der Leipziger Kinderklinik 1924 bis 1934 beobachteten Fälle von Meningitis purulenta.
M Schr. Kinderheilk. 66, 364-379 (1936)
2. Bamatter, F.:
Weiterer Beitrag zur Ätiologie und Blutchemie des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms.
Schweiz.med.Wschr. (1935), S.236-238
3. Bäumner, J.:
Die Pneumokokken-Meningitis, Behandlung und Behandlungsergebnisse.
Med.Diss. Mainz 1964
4. Bäumner, P.:
Die Influenza-Meningitis, Behandlung und Behandlungsergebnisse.
Med.Diss. Mainz 1964
5. Berner, K.H.:
Mehrere Rezidive eitriger Meningitiden.
Dtsch.med.Wschr. 87, 143-146 (1962)
6. Büchner, F.:
Spezielle Pathologie. Leptomeningitis, S.497-505.
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin, 4.Aufl., 1965
7. Camrer, I.W.:
Die Behandlung der Meningitis epidemica mit Eubasin.
Dtsch.med.Wschr. 66, 955-959 (1940)
8. Cavellat, M., Y.Delaroche und E.M.Heilmann:
Langfristige Prognostik der eitrigen Meningitis des frühen Kindesalters.
Münch.med.Wschr. 101, 1733-1735 (1959)
9. Desmit, E.M.:
Follow-up study of 110 patients treated for purulent meningitis.
Arch.Dis.Childhood 30, 415-418 (1955)
10. Detmold, I.G.:
Über die Behandlung der eitrigen Meningitiden an der Universitäts-Kinderklinik Göttingen von 1948 - 1953.
Arch.Kinderhk., Stuttgart, 151, 27-35 (1955)
11. Dingle, J.H.:
Meningococcal infections, in: Cecil and Loeb,
Textbook of Medicine, S.170-178. W.B.Sanders, 10th Ed. 1959, Philadelphia and London

12. Dowling, H.F., L.K.Sweet, J.A.Robinson, W.W.Zellers and H.L.Hirsh:
The treatment of pneumococcic meningitis with massive doses of systemic penicillin.
Amer.J.Med.Sc. 217, 149-156 (1949)
13. Fanconi, G. und A. Wallgren:
Lehrbuch der Pädiatrie, S.787-790. Benno Schwabe & Co., 6.Aufl., Basel und Stuttgart
14. Finney, D.J., R.Latscha, B.M.Bennett and P.Hsu:
Tables for Testing Significance in 2×2 Contingency Table.
1.Aufl., Cambridge (1963)
15. Friederiszick, F.K.:
Meningitis purulenta. In: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter, S.134-143. Herausgegeben von W.Marget und M.Kienitz, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
16. Friederiszick, F.K. und E.Hoffecker:
Die maximale Penicillinbehandlung der Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitis im Kindesalter.
Dtsch.med.Wschr. 81, 2114-2117 (1956)
17. Fröhlich, K.:
Die Behandlung der epidemischen Meningitis mit Albucid.
Münch.med.Wschr. 86, 1555-1556 (1939)
18. Gehrt, J.:
Meningokokkeninfektionen. In: Handbuch der Kinderheilkunde, Bd.IV, S.519-533. Herausgegeben von H.Opitz und F.Schmid, Springer-Verlag 1964
19. Glanzman, E.:
Die verschiedenen klinischen Bilder der Meningitis cerebrospinalis im Säuglingsalter.
Kinderärztl.Praxis, Leipzig 13, 169-177 (1942)
20. Goodman, L.S. and A.Gilman:
The Pharmacological Basis of Therapeutics, S.1276-1359. The Macmillan Co. New York, 2.Aufl., 1956
21. Gsell, O.:
Meningokokkeninfektionen. In: Handbuch der inneren Medizin, 4.Aufl. Bd.I/I, S.1369-1398. Herausgegeben von G.v.Bergmann, W.Frey und H.Schwieck. Springer-Verlag Berlin - Göttingen- Heidelberg 1952

22. Haggerty, R.J. and M. Ziai:
Acute Bacterial Meningitis in Children.
Pediatrics (Springfield) 25, 742-747 (1960)
23. Haggerty, R.J. and M. Ziai:
Acute Bacterial Meningitis.
Advances in Pediatrics, vol. XIII, S.129-181.
Year Book Medical Publishers, Inc. 1964
24. Hamperl, H.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie,
S.408-413. Springer-Verlag 24/25.Aufl., 1960
25. Heim, L.:
Die antibiotische Behandlung der Meningitis purulenta im Kindesalter.
Wien.klin.Wschr. 71, 385-387 (1959)
26. Hippe, H. und U.Grüniger:
Über die Behandlung der Meningitis epidemica mit Röntgenstrahlen.
Klin.Wschr. 1, 304-305 (1936)
27. Heycock, J.B. and T.C.Nolle:
Pyogenic meningitis in infancy and Childhood.
Brit.Med.J. 5384, 658-662 (1964)
28. Holtz, K.:
Vorschlag zur Behandlung eitriger Gehirnhautentzündungen durch ausgie-
bige Spülungen der subarachnoidalen Räume mit Hilfe einer neuen Punk-
tionstechnik.
Arch.Kinderheilk. 89, 285-290 (1930)
29. Hoyne, A.L.:
Intravenous treatment of meningococcic meningitis with meningococcus
antitoxin.
J.Amer.Med.Ass. 107, 478-481 (1936)
30. Hüther, W. und M.Kienitz:
Studie über das Schicksal meningitiskranker Kinder.
Münch.med.Wschr. 21, 1097-1104 (1961)
31. Janicek, L. und E.Martischknig:
Katamnestische Untersuchungen über Behandlungsergebnisse der Menin-
gitis epidemica.
Österr.Zschr.Kinderhk. 7, 392-395 (1952)

32. Jawetz, E.:
Antibiotic synergism and antagonism. Review of experimental evidence.
AMA Arch.Int.Med., Chicago, 90, 301-309 (1952)
33. Jawetz, E., J.L.Melnick and E.A.Adelberg:
Medizinische Mikrobiologie, S.203-205.
Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1963
34. Kauthio, J. and I.Rantasalo:
Acute Bacterial Meningitis in Children. I. A Review of 257 Cases admitted to Children's Hospital, University of Helsinki in 1946 - 1955.
Ann.paediatr.Fenn. 4, 42-48 (1958)
ref. Zbl.Kinderhk. 65, 234 (1958)
35. Keller, W. und A.Wiskott:
Die Meningitiden. In: Lehrbuch der Kinderheilkunde, S.936-942,
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960
36. Kienitz, M.:
Die eitrige Meningitis des Kindes.
Hippokrates, Stuttgart, 33, 792-801 (1963)
37. Kneebone, G.M.:
Purulent meningitis in Childhood.
Med.J.Aust. 48, II. 124-130 (1961)
ref. Zbl. Kinderhk. 82, 197 (1962)
38. Koller, S.:
In: Biochemisches Taschenbuch, S.1213-1215.
Herausgegeben von Rauen, H.M.
Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1956
39. Koch, R., M.Kogut and L.Asay:
Management of Bacterial Meningitis in Children.
Pediat.Clin.North America 8, 1177-1197 (1961)
40. Konzert, W.:
Zur Therapie der eitrigen Meningitiden.
Wien.Klin.Wschr. 67 (1955), S.775-778
41. Kroll, S.:
Behandlung und Behandlungsergebnisse der eitrigen Meningitiden im Kindesalter (außer Meningokokken-, Pneumokokken- und Influenza-Meningitiden).
Med.Diss. Mainz 1964

42. Külz, J.:
Klinische und hirnelektrische Spätfunde nach Meningitis im Kindesalter.
Kinderärztl.Praxis, Leipzig, 30, 549-569 (1962)
43. Kuschinsky, G. und H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, S. 222-231.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
44. Küster, F.:
Die Meningokokken-Erkrankungen. In: Lehrbuch der Pädiatrie, S. 392-396.
Herausgegeben von Opitz, H. und B. de Rudder. Springer-Verlag, Berlin -
Göttingen - Heidelberg 1957
45. Levinson, A.:
Meningococcus meningitis. In: Brennemann's practice of Pediatrics,
Volume IV, Chapter 8, pp. 58-71, edited by I. McQuarrie. W.F. Prior
Company, Hagerstown, Maryland 1957
46. Lundsgaard-Hansen, P. und A. Seun:
Penicillin. In: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, S. 87-94.
Herausgegeben von H.P. Kuemmerle, A. Seun, R. Reutchnick und N. Goosens.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1960
47. May, C.D.:
Circulatory Failure (shock) in fulminant meningococcal infection.
Pediatrics (Springfield), 25, 316-328 (1960)
48. Millar, J.W., E.E. Siess, H.A. Feldmann, C. Silverman
and P. Frank:
In Vivo and Vitro Resistance to sulfadiazine in Strains of Neisseria
Meningitidis.
J. Amer. Med. Ass. 186, 139-141 (1963)
49. Möller, K.O.:
Pharmakologie, S. 100-112.
Benno Schwabe & Co. Verlag, Basel/Stuttgart, 4. Aufl.
50. Mozziconacci, P. und F. Girard:
La méningite purulente traitée. Maladie modifiée. Problèmes nouveaux.
Préface de Robert Debré. Paris: Masson & Cie. 1961, VIII, S. 247.
ref. Zbl. Kinderhk. 79, 293 (1961)
51. Naumann, P. und G. A. v. Harnack:
Meningitis purulenta - bakterioskopische Diagnostik und Therapie.
Med. Bilderdienst "Roche" 4, 7-15 (1962)

52. Neumann, A.:
Zur Dosierungsproblematik der Therapie eitriger Meningitiden.
Mschr.Kinderhk. 107, 293-296 (1959)
53. Otte, H. J.:
Meningokokkeninfektionen. In: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie und Infektionskrankheiten, S.171-175.
Herausgegeben von Reploh, H. und H.J.Otte. Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart 1961
54. Otten, H.:
Vergleichende Untersuchungen über die antibakterielle Wirksamkeit halbsynthetischer Penicilline. Medizin und Chemie, Band VII (1963).
Leverkusen a.Rh., Bayer
55. Ross, C. A. and J. Stevenson:
Meningococcal aseptic meningitis.
J.Hyg., London, 60, 501-507 (1962)
56. Rossi, E.:
Die moderne Behandlung der eitrigen Meningitiden in der Pädiatrie.
Schweiz.med.Wschr. 83, 766-767 (1953)
57. Rudder de, B.:
Grundriß einer Meteorobiologie des Menschen, S.242-243.
Springer-Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg 1952
58. Ruys, A. Ch.:
Increased morbidity of meningococcal meningitis.
Nederl.Tijdschr.Geneesk. 100, 3862-3868 (1956).
red. Zbl.Kinderhk. 60, 233 (1957)
59. Scholtz, R.:
Über das weitere Schicksal wegen Pneumokokken-Meningitis behandelter Kinder, zugleich ein Beitrag zur Chemotherapie der Pneumokokken-Meningitis.
Österr.Z.Kinderheilk. 9, 173-182 (1953)
60. Schönenberg, H.:
Zur Behandlung der Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitis mit Oleandomycin.
Ärztl. Wschr. 13, 1041-1045 (1958)
61. Siegel, S.:
Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences, S.41.
McGraw Hill, New York 1956

62. Smith, E. S.:
Purulent Meningitis in Infants and Children.
J. Pediat. (St. Louis) 45, 425-436 (1954)
63. Stuber, H. W. und W. H. Hitzig:
Zur Pathogenese und Therapie des Waterhouse-Friderichsen-Syndroms.
Beziehung zum Sanarelli-Schwartzman-Phänomen.
Schweiz. med. Wschr. 91, 1612-1617 (1961)
64. Verron, G.:
Die eitrige Meningitis im Kindesalter.
Kinderärztl. Praxis 30, 367-378 (1960)
65. Wehrle, P. E.:
Acute Bacterial Meningitis. In: Current Therapie, 1965, S. 24-25.
W. B. Sanders Co., Philadelphia and London 1965
66. Wurm, K. und A. M. Walter:
Meningitis cerebrospinalis epidemica. In: Lehrbuch der Inneren Medizin,
S. 177-180. Herausgegeben von L. Heilmeyer. Springer-Verlag, Berlin -
Göttingen - Heidelberg, 2. Aufl. 1961
67. Zischinsky, A.:
Differentialdiagnose und Therapie der verschiedenen Meningitisformen
im Kindesalter.
Wien. Med. Wschr. 103, 307-309 (1953)
68. v. Harnack, G. A.:
Wesen und soziale Bedingtheit frühkindlicher Verhaltensstörungen.
Annales Paediatrici, Beihefte 53-57, Fasc. 55 (1953)
69. Hofmeier, K.:
Über die erbliche Bedingtheit infektiöser Erkrankungen des Nervensystems.
Mtschr. Kinderheilk. 75, 89-93 (1938)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. F.-K. Friederiszick für die Auswahl des Themas, sowie seine mir jederzeit gewährte Unterstützung und Anleitung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Dem Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation, Herrn Professor Dr. Dr. S.Koller und seinen Mitarbeitern danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung des Zahlenmaterials.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Professor Dr. U.Köttgen verpflichtet, der mir alle Voraussetzungen bot, an seiner Klinik diese Arbeit durchführen zu können.

LEBENS LAUF

Ich, Robert Mutlak, Sohn von Habib Mutlak, bin am 18. Juli 1936 in Haifa geboren.

Von 1943 bis 1948 besuchte ich die Volksschule, von 1948 bis 1956 die höhere Schule, an der ich die Reifeprüfung ablegte.

Zum Sommersemester 1958 wurde ich zum Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zugelassen.

Im Januar 1964 bestand ich die Ärztliche Prüfung.

Inzwischen habe ich 5 Monate in der Universitäts-Kinderklinik und 4 Monate in der Universitäts-Nervenklinik in Mainz als Medizinalassistent gearbeitet.

